Aus dem Institut für Humangenetik der Philipps-Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

MIKROZEPHALIE
IN DER GENETISCHEN BERATUNG

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
CHRISTA KOLLIN, GEB. BRAUN
aus Markt Berolzheim

Marburg 1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546010_0020

Aus dem Institut für Humangenetik
der Philipps-Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. G.G. Wendt

M I K R O Z E P H A L I E
I N D E R G E N E T I S C H E N B E R A T U N G

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

CHRISTA KOLLIN, GEB. BRAUN
aus Markt Berolzheim

Marburg 1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 27.1o.1978

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan:	Prof. Dr. med. F. NEURATH
Referent:	Prof. Dr. med. G.G. WENDT
Correferent:	Prof. Dr. med. G. PETRY

Inhalt:

		Seite
1.	Allgemeines	11
1.1.	Einführung	11
1.2.	Rückblick und Definition	14
1.3.	Problemdarstellung	15
2.	Die Ätiologie der Syndrome mit Mikrozephalie	18
2.1.	Bemerkungen zu den Tabellen	18
2.2.	Tabellen	20
2.2.1.	Aufschlüsselung der Syndrome mit Mikrozephalie entsprechend ihrer Ätiologie	20
2.2.2.	Mikrozephalie bei Syndromen mit dominantem Erbgang (Gruppe I)	21
2.2.3.	Mikrozephalie bei Syndromen mit aut. rez. Erbgang (Gruppe II)	22
2.2.4.	Mikrozephalie bei Syndromen mit X-chromosomalem Erbgang (Gruppe III)	27
2.2.5.	Mikrozephalie bei Syndromen mit polygenem Erbgang (Gruppe IV)	28
2.2.6.	Mikrozephalie bei Syndromen mit unsicherem Erbgang (Gruppe V)	29
2.2.7.	Mikrozephalie bei Syndromen mit Chromosomenanomalien (Gruppe VI)	30

		Seite
2.2.8.	Mikrozephalie bei Syndromen bei denen Erblichkeit unsicher ist (Gruppe VII)	31
2.2.9.	Mikrozephalie bei Syndromen mit exogener Ursache (Gruppe VII)	32
2.2.10.	Mikrozephalie bei Syndromen mit unbekannter Ätiologie (Gruppe IX)	33
3.	Die Klinik/ Symptomatik der Syndrome mit Mikrozephalie	35
3.1.	Bemerkung zu den Tabellen	35
3.2.	Tabellen	36
3.2.1.	Symptomatik bei aut. dom. Syndromen mit Mikrozephalie (Gruppe I)	36
3.2.1.1.	Familiäre Extrasystolie	38
3.2.1.2.	Gesichtsdysmorphien und rechtsseitiges Aortenbogen-Syndrom	38
3.2.1.3.	Kopf-Gliedmaßensyndrom	39
3.2.1.4.	Craniosynostosis	40
3.2.1.5.	Crouzon-Syndrom	41
3.2.1.6.	Greig Syndrom	42
3.2.2.	Symptomatik bei aut.-rez. Syndromen mit Mikrozephalie (Gruppe II)	44
3.2.2.1.	Mikrozephalia vera	59
3.2.2.2.	Alpers Syndrom	60

		Seite
3.2.2.3.	Angeborene Mikrozephalie und Hiatushernie	61
3.2.2.4.	Bloom Syndrom	61
3.2.2.5.	Cockayne Syndrom	63
3.2.2.6.	Corpus Callosum Agenesie-Syndrom	66
3.2.2.7.	Dysplasia Cleidofazialis	67
3.2.2.8.	Familiäre Myelindysgenesie	68
3.2.2.9.	Happy-Puppet Syndrom	70
3.2.2.10.	Holotelenzephalie Syndrom	71
3.2.2.11.	Humeroradiale Synostose	72
3.2.2.12.	Leberzirrhose und Aminoazidurie	73
3.2.2.13.	Letales Syndrom mit angeborenen Anomalien	75
3.2.2.14.	Meckel Syndrom	76
3.2.2.15.	Mikrozephalie und infantile Choreoathetosis	78
3.2.2.16.	Mikrozephalie und Chorioretinopathie	79
3.2.2.17.	Mikrozephalie und Katarakt	80
3.2.2.18.	Mikrozephalie und Livido reticularis	80
3.2.2.19.	Norman Wood Syndrom	81
3.2.2.20.	Roberts-Syndrom	83
3.2.2.21.	Schmidt-Jaeger-Neubauer-Syndrom	84
3.2.2.22.	Seckel-Syndrom	86

		Seite
3.2.2.23.	Syndrom des adduzierten Daumens	89
3.2.2.24.	Syndrom mit Augen-, Hirn- und anderen Mißbildungen	91
3.2.2.25.	Syndrom mit Phokomelie und fazialen Anomalien	91
3.2.2.26.	Syndrom mit Proteineinschlüssen in motorischen Neuronen	93
3.2.2.27.	Taybi-Lindner Syndrom	94
3.2.2.28.	Zwergwuchs mit kurzen Extremitäten	96
3.2.2.29.	Dubowitz Syndrom	97
3.2.2.30.	Fanconi Anämie	99
3.2.2.31.	Pelizäus-Merzbacher Syndrom (rez. Form)	101
3.2.2.32.	Phenylketonurie	102
3.2.2.33.	Smith-Lemli-Opitz-Syndrom	106
332.2.34.	Beckwith-Wiedemann-Syndrom	109
3.2.2.35.	Carpenter Syndrom	110
3.2.2.36.	Chondrodystrophia calcificans congenita	111
3.2.2.37.	Citrullinämie-Syndrom	113
3.2.2.38.	COFS-Syndrom	114
3.2.2.39.	Cutis Verticis Gyrata	116
3.2.2.40.	Glykogen-Synthetase Mangel	117
3.2.2.41.	HMC-Syndrom	118

		Seite
3.2.2.42.	Hyperammonämie-Syndrom	119
3.2.2.43.	Nicht-ketotische Form der Hyperglyzinämie	120
3.2.2.44.	Juberg-Hayward-Syndrom	121
3.2.2.45.	Lissenzephalie Syndrom	122
3.2.2.46.	Marinesco-Sjögren Syndrom	125
3.2.2.47.	Metachromatische Leukodystrophie	126
3.2.2.48.	Methämoglobinämie Syndrom	128
3.2.2.49.	Orthochromatische Leukodystrophie	130
3.2.2.50.	Neuronale Ceroidlipofuscinosis	131
3.2.2.51.	Pinsky-(di) George-Harley-Baird-Syndrom	133
3.2.2.52.	v. Graefe-Sjögren Syndrom	135
3.2.2.53.	Morbus Wilson	136
3.2.2.54.	Xeroderma Pigmentosum (Typ de Sanctis Cacchione)	138
3.2.2.55.	Rothmund Thomsen Syndrom	139
3.2.2.56.	Sjögren-Larsson Syndrom	142
3.2.2.57.	Muskeldystrophie, progressive infantile	143
3.2.3.	Symptomatik X-chromosomaler Syndrome mit Mikrozephalie (Gruppe III)	145
3.2.3.1.	Börjeson Forssmann-Lehmann Syndrom	149
3.2.3.2.	Mikrozephalia vera	150

		Seite
3.2.3.3.	Mikrozephalie mit spastischer Tetraplegie und fehlenden Bauchdecken-reflexen	150
3.2.3.4.	Paine Syndrom	151
3.2.3.5.	Bloch Sulzberger Syndrom	152
3.2.3.6.	Mikrophthalmie nach Lenz	155
3.2.3.7.	Lesch-Nyhan Syndrom	157
3.2.3.8.	Pelizaeus-Merzbacher Syndrom	158
3.2.3.9.	Coffin Syndrom	158
3.2.3.10.	Goltz-Gorlin Syndrom	160
3.2.3.11.	Mendes da Costa Syndrom	162
3.2.3.12.	Menkes Syndrom	163
3.2.3.13.	Methämoglobinämie Syndrom	164
3.2.4.	Symptomatik von Syndromen mit Mikrozephalie und polygenem Erb-gang (Gruppe IV)	165
3.2.4.1.	Cranium bifidum mit Encephalocele	166
3.2.5.	Symptomatik von Syndromen mit Mikrozephalie und unsicherem Erb-gang (Gruppe V)	167
3.2.5.1.	Craniosynostosis mit Retinitis Pigmentosa	170
3.2.5.2.	Familiäre Neutropenie	171
3.2.5.3.	Parhon-Ballif-Lavrénenco Syndrom	172

		Seite
3.2.5.4.	Syndrom mit Alaninurie	174
3.2.5.5.	Syndrom mit epiphysärer Dysplasie	174
3.2.5.6.	Familiärer Zwergwuchs mit Mikrozephalie	175
3.2.5.7.	Trichorrhexis nodosa mit Oligophrenie	176
3.2.5.8.	Miller Syndrom	177
3.2.5.9.	Neurocutane Melanose	179
3.2.5.10.	Curtius I	180
3.2.6.	Symptomatik bei Syndromen mit Mikrozephalie und Chromosomenanomalien (Gruppe VI)	183
3.2.6.1.	4p-	188
3.2.6.2.	5p-	190
3.2.6.3.	Tri 9p	193
3.2.6.4.	Part. Tri. 11q	194
3.2.6.5.	Tri 13	196
3.2.6.6.	Ring 13	198
3.2.6.7.	Ring 14	201
3.2.6.8.	18p-	201
3.2.6.9.	18q-	203
3.2.6.10.	Holotelenzephalie Syndrom	205
3.2.6.11.	21 Ring	206
3.2.6.12.	22 Ring	208

		Seite
3.2.6.13.	Tri 21	209
3.2.6.14.	XXXXX oder XXXXY Syndrom	211
3.2.6.15.	Tri 4p	213
3.2.6.16.	Tri 18	215
3.2.6.17.	XXY mit Minderwuchs	217
3.2.6.18.	Auflistung weiterer Chromosomenanomalien mit Mikrozephalie	219
3.2.7.	Symptomatik bei Syndromen mit Mikrozephalie, deren Erblichkeit unsicher ist (Gruppe VII)	222
3.2.7.1.	Alpers Syndrom	224
3.2.7.2.	Hypoplasia ponto-neocerebellaris	225
3.2.7.3.	Syndrom mit Mikrozephalie und Osteoporose	226
3.2.7.4.	Syndrom mit vorzeitigem Altern	227
3.2.7.5.	Vogelkopfzwergwuchs mit vorzeitigem Altern	228
3.2.7.6.	De Lange Syndrom	230
3.2.7.7.	Rubinstein Taybi Syndrom	232
3.2.7.8.	Hallermann Streiff Syndrom	234
3.2.8.	Symptomatik bei Mikrozephalie	237
	Syndrom mit exogener Ursache (Gruppe VIII)	
3.2.8.1.	Fetales Alkoholsyndrom	240

		Seite
3.2.8.2.	Strahlenembryopathie Syndrom	243
3.2.8.3.	Konnatale Zytomegalie	246
3.2.8.4.	Embryopathisches Hydantoin-Syndrom	248
3.2.8.5.	Kindesmißhandlungssyndrom	250
3.2.8.6.	Röteln Embryopathie	252
3.2.8.7.	Perinatale Herpes Simplex Infektion	254
3.2.8.8.	Sabin Feldmann Syndrom	256
3.2.8.9.	Konnatale Toxoplasmose	256
3.2.8.10.	Thalidomid-Embryopathie	259
3.2.8.11.	Auflistung weiterer exogener Ursachen	261
3.2.9.	Symptomatik bei Syndromen mit Mikrozephalie unbekannter Ätiologie (Gruppe IX)	266
3.2.9.1.	Akrozephalie und Radiusaplasie	269
3.2.9.2.	Curtius III	270
3.2.9.3.	De Barsy-Syndrom	271
3.2.9.4.	Endokrine Pankreasinsuffizienz	273
3.2.9.5.	Syndrom mit postnataler Wachstumsstörung und Gaumenspalte	273
3.2.9.6.	Syndrom mit Retinitis pigmentosa und Katarakt	275
3.2.9.7.	Pränataler Minderwuchs und vorzeitiges Altern	276

		Seite
3.2.9.8.	Syndrom mit progressiven Knochenveränderungen	277
3.2.9.9.	Syndrom mit Nagelaplasie digitus V	279
3.2.9.10.	Triglyceridspeicherkrankheit	280
3.2.9.11.	Syndrom mit Mamillenaplasie und anderen Anomalien	281
3.2.9.12.	Williams-Beuren Syndrom	282
4.	Ergebnisse der symptomatischen Aufschlüsselung	285
4.1.	Erläuterung der Ergebnisse	285
4.2.	Tabelle: Prozentuale Häufigkeit der Symptome in Gruppe I - IX und innerhalb der Gesamtsyndromzahl	287
5.1.	Kurze Inhaltszusammenfassung der Arbeit	288
5.2.	Schlußbemerkung	289
6.	Anhang	291
6.1.	Tabelle über Kopfumfänge nach Heimendinger	291
6.2.	Tabelle über Gehirngewichte; Documenta Geigy.	293
7.	Literaturverzeichnis	294

1. Einführung

1.1. Mikrozephalie ist in der genetischen Beratung eine häufig auftretende Fragestellung. Sie ist üblicherweise mit verschiedenen Graden des Schwachsinns verknüpft und fast immer mit weiteren Mißbildungen kombiniert. Sie ist demzufolge ein Krankheitszeichen mit hohem Krankheitswert. Mikrozephale Menschen, die über eine normale geistige Leistungsfähigkeit verfügen, stellen eine ganz große Ausnahme dar. (HECHST 1932, zitiert bei KRÄMER 1963; siehe auch SELLS 1977). PRYOR (1968) stellte eine direkte Korrelation des IQ mit dem Kopfumfang bei mikrozephalen Kindern fest.
Nach heutigen Schätzungen (Koch 1974) tritt die Mikrozephalie in einer Häufigkeit von 1 : 2000 bis 10 000 auf (wobei es sich hierbei eher um untere Schätzwerte handelt), in 85 % der Fälle handelt es sich um die nicht erblichen Formen, in 15 % um erbliche Formen.
Mikrozephalie als eigenständiges erbliches Krankheitsbild (Mikrozephalia vera) hat dagegen nur eine Häufigkeit von 1 : 250 000, das entspräche ca. 1 % der allgemeinen Häufigkeit aller Mikrozephalien.
Ausschlaggebend für das Beratungsergebnis der einzelnen Familien ist die genetische Diagnose, in die im Laufe der genetischen Untersuchung die spezielle Form der Mikrozephalie eingeordnet wird. Denn erst die genetische Diagnose erlaubt eine möglichst genaue Einschätzung der Ätiologie:

- in 85 % der Mikrozephalien mit nicht erblicher Ätiologie kann den Eltern des betroffenen Kindes gesagt werden, das Wiederholungsrisiko für weitere Nachkommen entspreche dem generellen Risiko in der Bevölkerung für die Mikrozephalie, wenn es gelingt, die Noxe in der nächsten Schwangerschaft auszuschalten.
- in den weiteren 15 % kann ein z.T. präzises Wiederholungsrisiko genannt werden, wenn eine Einordnung zu den ätiologischen Gruppierungen bei der genetischen Beratung gelingt. Bei Chromosomen-Anomalien betrüge dieses z.B. beim Patäu-Syndrom als freie Trisomie 13 ca. 2,5 %, zusätzlich bietet man eine Amniozentese zwecks Chromosomenanalyse für die nächste Schwangerschaft an; im Falle einer kindlichen Translokationstrisomie, bei der einer der Eltern Träger einer balancierten Translokation sein kann, ist dann das Wiederholungsrisiko ca. 10 %, wenn die Mutter Translokationsträgerin ist, oder ca. 5 % im Falle einer väterlichen Translokation. In diesem Fall muß dringender zur Amniozentese und pränatalen Chromosomenanalyse geraten werden.

  Ist die vorliegende Mikrozephalie Symptom eines dominanten Grundleidens (z.B. GREIG-Syndrom) und schon einer der Eltern Träger des krankmachenden Gens, dann beträgt das Wiederholungsrisiko für jedes weitere Kind aus dieser Verbindung 50 %. Es muß dann geprüft werden, ob jetzt oder in Zukunft eine pränatale Diagnostik praktikabel ist und durchgeführt werden kann.

Bei rezessiven Erkrankungen oder Anomalien mit Mikrozephalie (z.B. rez. Stoffwechselstörungen) ist das Wiederholungsrisiko für jedes weitere Kind 25 %. Gerade auf dem Gebiet des pränatalen Nachweises eines zutreffenden Enzymdefektes erlebt die pränatale Diagnostik gegenwärtig einen beachtlichen Aufschwung. Leider ist ein Teil z.Zt. pränatal noch nicht erkennbar (z.B. Phenylketonurie) und eine genetische Aussage mit dem Wiederholungsrisiko von 25 % bedeutet dann nicht selten Verzicht auf weitere Kinder.
Bei X-chromosomal vererbten Syndromen mit Mikrozephalie (z.B. Lesch-Nyhan) sind weitere Söhne der Mutter, sofern es sich nicht um eine Neumutation handelt, mit einem Erkrankungsrisiko von 50 % behaftet. Eine pränatale Geschlechtsbestimmung durch Chromosomenanalyse ist anzuraten und im Falle des männlichen Geschlechts kann bei unserem Beispiel (Lesch-Nyhan) der spez. Enzymdefekt pränatal festgestellt werden.
Läßt sich die Mikrozephalie keiner bekannten Ätiologie zuordnen, dann geht man in der genetischen Beratung so vor, daß mit einem gegenüber der Allgemeinbevölkerung höherem Erkrankungsrisiko (mehr als 0,5 %) bei weiteren Kindern gerechnet werden muß. Eventuell nachfolgende Schwangerschaften sollten besonders sorgfältig betreut und überwacht werden, um zumindest eine sich frühzeitig entwickelnde Mikrozephalie zu erkennen.
Mikrozephalia vera (ca. 1 %; autos. rezessiv vererbt, Wiederholungsrisiko 25 % früher eindeutig

Verzicht auf Kinder) wird heute und in Zukunft durch regelmässige sonographische Kontrolle pränatal eventuell erkennbar sein.
Die medizinische/ genetische Indikation zum Schwangerschaftsabbruch ist beim sicheren Nachweis eines Mißbildungssyndroms gegeben.

1.2. Rückblick und Definition

Über die Entstehung und Einteilung der Mikrozephalie gäb es verschiedene Meinungen:

Vogt (1867) hielt die Mikrozephalie für einen Atavismus (Affenmensch); Virchow (1858) ging primär von einer vorzeitigen Verknöcherung der Schädelnähte als Grund der Mikrozephalie aus, ließ diese Theorie jedoch selbst schon wieder fallen. Jelgersma (1928) nahm eine phylogenetische Weiterentwicklung an, weil Mikrozephale in ihren körperlichen Merkmalen weniger "Fetalisierung" aufweisen. (z.B. besonders starke Oberaugenwülste).
Giacomini (1876) ging von einer path. anat. Einteilung aus:
Mikrozephalia vera: kleines Gehirn, kein Anhalt für Schädigung; Mikrozephalia spuria: Zeichen für Schädigung oder path. Veränderung; Mikrozephalia combinata: Kleinheit des Gehirns mit Zeichen für Schädigung.
Marchand (1888) unterteilt nach Hirngewicht: 800 g leichte Mikrozephalie; 500 - 800 g mittelschwere Mikrozephalie; unter 500 g schwere Mikrozephalie.

Weygandt (1935) gab nochmals als Anhaltspunkte für Hirngewichte an: abnorm bei ♂ unter 1050g; bei ♀ unter 950 g.

Seit Böök, Schut, Reed (1953), eingegrenzt von Brandon nach Geschlecht (1959) folgt die Definition dem Kopfumfang, tabellarisch verglichen mit der Durchschnittsbevölkerung.
Unter Mikrozephalie versteht man nach demzufolge heute geltender allgemein üblicher Definition eine Verringerung des Kopfumfanges um mehr als die dreifache Standardabweichung unter den in Bezug auf Alter und Geschlecht festgestellten Mittelwert.
Tabelle 6.1. gibt Kopfumfangwerte (nach Heimendinger 1958) an.

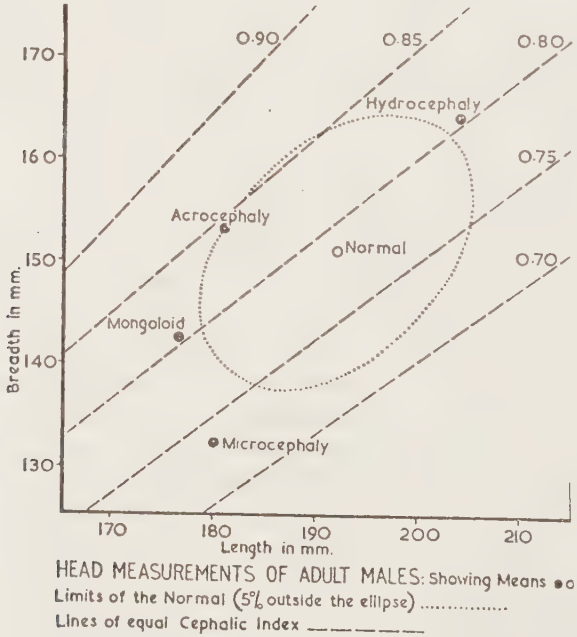
1.3. Problemdarstellung

Die Mikrozephalie kommt selten als eigenes selbständiges Krankheitsbild vor, im überwiegenden Teil der Fälle haben wir es mit dem schweren Symptom Mikrozephalie im Rahmen einer anderen Störung zu tun. Cowie (1960) schlägt vor, das Wort Mikrozephalie nicht ätiologisch oder diagnostisch, sondern als Beschreibung einzelner klinischer Erscheinungen zu nehmen und das jeweils begleitende Krankheitsbild, wenn immer möglich, durch Zusätze darzustellen und einzugrenzen.
Eine genaue Beschreibung jeder Kopfform in ihren Proportionen zueinander ist mit Hilfe des

Längen/ Breiten Index (Kopfbreite X 100/ : Längendurchmesser) möglich. Die meisten Mikrozephalien finden sich in der dolichozephalen Gruppe, die Übergänge sind jedoch fließend.

Einteilung nach Saller (1957):

	♂	♀
hyperdolichozephal	X - 79,9	X - 71,9
dolichozephal	71,0 - 75,9	72,0 - 76,9;
mesozephal	76,0 - 80,9	77,0 - 81,9;
brachyzephal	81,0 - 85,4	82,0 - 86,4;
hyperbrachyzephal	85,5 - 90,9	86,5 - 91,9;



HEAD MEASUREMENTS OF ADULT MALES: Showing Means ●○
Limits of the Normal (5% outside the ellipse) .....
Lines of equal Cephalic Index ———————

Eine anschauliche Darstellung der verschiedenen Kopfformen an Hand des Längen/Breiten Index (Cephalic Index) vermittelt die Graphie von Penrose (1956) in obenstehender Abbildung.

Jørgensen (1959) schlägt in schwierig einzuordnenden Fällen eine Berechnung des äußeren Schädelvolumens vor. Diese Methode wird in der Praxis nicht angewandt.
Die Mikrozephalie ist in der Regel eine Folge mangelnden Hirnwachstums; der knöcherne Schädel bleibt klein, weil das Gehirn nicht als Stimulus wirkt. (im Gegensatz zur Craniostenose mit dem primären Stop des knöchernen Schädelwachstums).
Nach Gordon (1970) sind Mikrozephalie und Craniostenose in schwierigen Fällen nicht zu trennen, möglicherweise, wie Gordon meint, da beide Krankheitsbilder auch nebeneinander bei demselben Patienten bestehen können. Eine frühzeitige Abtrennung der Craniostenose muß wegen der in Bezug auf die geistige Leistungsfähigkeit wichtigen Entlastungsoperation bei Hirndrucksymptomen versucht werden. Mikrozephalie durch Behinderung des Hirnwachstums ist schon von Biemond (1930) durch Versuche an Katzen (mit Metallhelmen) beschrieben worden.
Soweit die Craniosynostosesyndrome der Definition - 36 entsprechen, werden sie bei dieser Darstellung der Mikrozephalie weitgehend einbezogen.
Davies (1962) hält die Mikrozephalie für einen nützlichen Bezugspunkt eines ätiologischen Studiums. Um eine solche Situation handelt es sich bei jeder genetischen Beratung.
So kam auch der Anstoß zu dieser Arbeit aus der genetischen Beratung Marburg.
Die Funktion der Arbeit ist es, die Beratung des spezifischen Falles mit einer Mikrozephalie zu er-

leichtern, indem eine übersichtliche Darstellung der heute bekannten ätiologischen Gruppen vorgelegt wird.

2. Die Ätiologie der Syndrome mit Mikrozephalie

2.1. Zur Auswertung hier kamen Publikationen, vor allem aus englischsprachigen Zeitschriften und Standardwerken, neben einigen französischen, italienischen, russischen Artikeln und deutschen Mitteilungen (ins-besondere Koch).
Zunächst wurde eine Einteilung aller Syndrome mit Mikrozephalie entsprechend der Ätiologie vorgenommen.
Es entstanden Tabellen, die nach diesen ätiologischen Gesichtspunkten hintereinander geschaltet sind.
Innerhalb der Tabelle erfolgt die Gliederung nach Häufigkeit der Mikrozephalie, innerhalb derselben Häufigkeit alphabetisch.
Die Angaben zur Häufigkeit waren in der verwendeten Literatur oft nur in wenigen Fällen präzise z.B. Phenylketonurie 54,2 %.
Entsprechend den heute verfügbaren z.T. geschätzten Angaben zur Häufigkeit der Mikrozephalie bei den genannten Krankheitsbildern, stellten sich die Kategorien obligat, häufig, fakultativ, selten als praktikabel heraus.
Hinweisen möchte ich auch darauf, daß auch Einzelbeobachtungen in der Arbeit aufgenommen worden sind, sofern sie als selbständige Krankheitsbilder aufzufassen sind.
Es stellte sich heraus, daß sich 9 ätiologisch unter-

schiedliche Gruppierungen bei den mir zugänglichen Schriften mit Mikrozephalie ergeben. Sie sind von aut. dom. bis unbekannte Ursachen in Tabelle 1 mit Angabe der jeweiligen Anzahl aufgeführt.
Es fällt auf, daß die aut. dom. Gruppe mit nur 5 % vertreten ist. Die meisten Syndrome (43 %) finden sich in der aut. rez. Gruppe.
Diese Gruppe umfaßt einen Großteil der Syndrome, die mit obligater Mikrozephalie einhergehen. Sie weist außerdem viele Stoffwechselstörungen auf.
In die Gruppe mit polygenem Erbgang ließ sich nur das Syndrom mit Enzephalozelen (Nr. 2.2.5.) einordnen.
In die Gruppe der Chromosomenaberrations-Syndrome mit Mikrozephalie sind nur diejenigen aufgenommen worden, für die eine relativ charakteristische Symptomatik bekannt ist. Eine Vielzahl von Einzelbeobachtungen von Mikrozephalie bei Chromosomenanomalien sind auf Seite 219 ff. aufgeführt.
Wegen der noch bestehenden Unsicherheit, ob es sich dabei um selbständige Krankheitseinheiten mit Mikrozephalie handelt, wurden sie in die Tabelle 2.2.7. nicht augenommen.
Ebenso wurden in Tabelle 2.2.9. exogen bedingter Syndrome mit Mikrozephalie nur diejenigen Krankheitsbilder aufgenommen, für die eine relativ feststehende Symptomatik in den letzten Jahren erarbeitet worden ist, z.B. Fetales Alkoholsyndrom. Unabhängig davon findet sich auf den Seiten 261 ff. eine Übersicht über diejenigen exoge-

nen Noxen, die zu einer Mikrozephalie führen können.
An Hand dieser Kriterien sind 134 Syndrome aus der Literatur mit Mikrozephalie aufgeführt.

2.2.1. Aufschlüsselung der Syndrome mit Mikrozephalie entsprechend ihrer Ätiologie

Gruppe	Syndrom-Anzahl	%
Aut. dom. (I)	6	5
Aut. rez. (II)	57	43
X-Chr. (III)	13	10
S.mit polygen. (IV) Erbg.	1	1
Unsich. Erbg. (V)	10	8
Chrom. Anom. (VI)	17	13
Unsich. ob erbl. (VII)	8	6
Exogen (VIII)	10	7
Unbek. U. (IX)	12	9

2.2.2. Mikrozephalie bei Syndromen mit aut. dom. Erbgang (Gruppe I)

Syndrom/ Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
Fam. Extrasystolie	2 Fälle	+
Gesichtsdysmorphien und re.seitiger Aortenbogen	2 Fälle	+
Kopf-Gliedmaßen Syndrom	1	+
Craniosynostosis	?	fak.
Dysostosis Craniofazialis	sporadisch	fak.
Greig-Syndrom	1 : 100 000	fak.

2.2.3. Mikrozephalie bei Syndromen mit aut. rez. Erbgang (Gruppe II)

Syndrom/ Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
Mikrozephalia vera	1 : 250 000	obligat
Alpers Syndrom	wenige Fälle	obligat
Angeb. Mikrozephalie und Hiatushernie	1	+
Bloom Syndrom	40	obligat
Cockayne Syndrom	40	obligat
Corpus Callosum Agenesie Syndrom	3	+
Dysplasia Cleidofazialis		+
Familiäre Myelindysgenesie	eine Familie	+
Happy Puppet Syndrom	10	obligat
Holotelenzephalie S.	wenige Fälle	+

Syndrom/ Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
Humeroradiale Synostose	1	+
Leberzirrhose und Aminoazidurie	1	+
Lethales Syndrom mit angeborenen Anomalien	wenige Einzelfälle	+
Meckel Syndrom	30	+
Mikrozephalie und infantile Choreoathetosis	1	+
Mikrozephalie und Chorioretinopathie	2	+
Mikrozephalie und Katarakt	4	+
Mikrozephalie und Livido reticularis	2	+
Norman Wood Syndrom	wenige Einzelfälle	+
Roberts Syndrom	20	obligat

Syndrom/ Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
Schmidt-Jaeger-Neubauer Syndrom	3	+
Seckel Syndrom	30	obligat
Syndrom des adduzierten Daumens	4	+
Syndrom mit Augen-Hirn und anderen Mißbildungen	2	+
Syndrom mit Phokomelie und fazialen Anomalien	6	+
Syndrom mit Proteineinschlüssen in mot. Neuronen	3	+
Taybi-Lindner Syndrom	2	+
Zwergwuchs mit kurzen Extremitäten		+
Dubowitz Syndrom	14	obligat
Fanconi Anämie	150	61 %

Syndrome/ Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
Pelizäus Merzbacher (rez.)	150	häufig
Phenylketonurie	1 : 5000	54,2 %
Smith-Lemli-Opitz-S.	44	92 %
Beckwith-Wiedemann-S.	170	25 %
Carpenter-S.	20	fakultativ
Chondrodystrophia calcificans congenita	110	fakultativ
Citrullinämie-S.	10	fak.
COFS-Syndrom		fak.
Cutis Verticis Gyrata	nicht selten	fak.
Glykogen Synthetase Mangel	einzelne Fälle	fak.
HMC-Syndrom	selten	fak.
Hyperammonämie-S.	sehr selten	fak.

Syndrom/ Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
Nicht ketot. Hyperglycinämie	sehr selten	fak.
Juberg-Hayward-S.	9	27 %
Lissenzephalie-S.	selten	fak.
Marinesco-Sjögren	70	35 %
Metachromat. Leukodystrophie	150	fak.
Methämoglobin-S.	1 : 500 000	fak.
Orthochromatische Leukodystrophie		fak.
Neuronale Ceroid-lipofuscinosis	50	fak.
Pinsky-(di)-George-Harley-Baird-S.	3	fak.
V. Graefe-Sjögren-S.		fak.
Morbus Wilson	2 : 100 000	fak.
Xeroderma Pigmentosum Typ de Sanctis Cacchione	30	fak.

Syndrom/ Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
Rothmund-Thomsen-S.	80	selten
Sjögren-Larsson-S.	111	selten
Muskeldystrophie, progr. infantile	1 : 20 000	selten

2.2.4. Mikrozephalie bei Syndromen mit X-chromosomalem Erbgang (Gruppe III)

Syndrom/ Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
Börjeson-Forssmann-Lehmann-Syndrom	selten	obligat
Mikrozephalia vera	1 : 250 000	obligat
M. und spast. Tetraplegie	2	+
Paine-S.	wenige	obligat
Bloch-Sulzberger-S.	1 : 75 000	häufig
Lenz-Mikrophthalmie-Syndrom	selten	häufig
Lesch-Nyhan-S.	30	häufig

Syndrom/ Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
Pelizäus-Merzbacher-Syndrom	150	häufig
Coffin-S.	10	fak.
Goltz-Gorlin-S.	40	fak.
Mendes da Costa-S.		fak.
Menkes-S.	1 : 35 000	fak.
Methämoglobin-S.	1 : 500 000	fak.
Inf. Progressive Muskelatrophie	selten	atypisch

2.2.5. Syndrome mit Mikrozephalie und polygenem Erbgang (Gruppe IV)

Syndrom/ Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
Cranium bifidum mit Encephalozele	180	fak.

2.2.6. Syndrome mit Mikrozephalie und unsicherem Erbgang (Gruppe V)

Syndrom/ Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
Craniosynostosis und Retinitis Pigmentosa	1	+
Familiäre Neutropenie	2	+
Parhon-Ballif-Lavrenenco-S.	2	+
S. mit Alaninurie	1	+
S. mit epiphysärer Dysplasie	1	+
S. Familiärer Zwergwuchs und Mikrozephalie	1	+
Trichorrhexis nodosa mit Oligophrenie	2	+
Miller-Syndrom	30	60 %
Neurocutane Melanose	70	fak.
Curtius I	1 : 100 000	fak.

2.2.7. Mikrozephalie bei Syndromen mit Chromosomenanomalien (Gruppe VI)

Syndrom/ Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
4p-	45	+
5p-	1 : 50 000	+
Tri 9p	häufig	+/Brachyzephalie
Part. Tri 11q	13	+
Tri 13	1 : 4000	+
Ring 13	1 : 1 Mill.	+
Ring 14		
18p-	20	+
18q-	über 25	+
Holotelenzephalie-S.	selten	+
21 Ring		+
22 Ring		+
Tri 21	1 : 16 000 bis 1 : 75	häufig

Syndrom/ Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
XXXXX/ oder XXXXY	64	fakultativ
Tri 4p	21	fak.
Tri 18	200	selten
XXY	1 : 1400	selten

2.2.8. Mikrozephalie bei Syndromen bei denen die Erblichkeit unsicher ist (Gruppe VII)

Syndrom/ Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
Alpers-S.	selten	+
Hypoplasia Ponto-neocerebellaris	1	+
S. mit Mikrozephalie und Osteoporose	1	+
S. mit vorzeitigem Altern	1	+
Vogelkopfzwergwuchs mit vorzeitigem Altern	1	+

Syndrom/ Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
De Lange S.	über 200	häufig
Rubinstein Taybi-S.	über 100	50 %
Hallermann-Streiff-S.	50	fak.

2.2.9. Mikrozephalie bei Syndromen mit exogener Ursache (Gruppe VIII)

Syndrom/Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
Fetales Alkoholsyndrom	über 100	obligat
Strahlenembryopathie		obligat
Konn. Zytomegalie	1 : 20	40 %
Embryopath. Hydantoinsyndrom	125 Fälle/Jahr	29 %
Kindesmißhandlungssyndrom	750/ Jahr	fakultativ
Röteln-Embryopathie	1 : 1000	11,2 %
Perinatale Herpes Simplex Infektion	1 : 1000	fak.

Syndrom/ Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
Sabin-Feldmann-S.		fak.
Konnatale Toxoplasmose	1 : 1000	26 % (incl.Hydroz.)
Thalidomid Embryopathie	7000	selten

2.2.10. Mikrozephalie bei Syndromen mit unbekannter Ätiologie (Gruppe IX)

Syndrom/Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
Akrozephalie und Radiusaplasie	1	+
Curtius III	selten	+
De Barsy-S.	2	+
Endokrine Pankresinsuff.	1	+
S. mit postnataler Wachstumsstörung und LKG	2	+
S. mit Retinitis Pigm. und Katarakt	2	+

Syndrom/ Fall	Häufigkeit	% Mikrozephalie
Pränataler Minderwuchs, vorzeitiges Altern	1	+
S. mit progressiven Knochenveränderungen	1	+
S. mit Nagelaplasie V	4	+
Triglycerid Speicher-Kr.	2	+
S. mit Mamillenaplasie und anderen Anomalien	selten	fak.
Williams-Beuren-S.	250	fak.

3. Die Klinik / Symptomatik der Syndrome mit Mikrozephalie

3.1. Bei der genetischen Beratung der Mikrozephalie muß die Überweisungsdiagnose überprüft werden oder bei vielen Fällen erst gestellt werden.
Die nachfolgenden Tabellen ergeben eine übersichtliche Darstellung der Begleitsymptome der 134 Syndrome mit Mikrozephalie. Es wurde dabei nach morphologischen und funktionellen Störungen eingeteilt, die bei genauer Durchsicht der einzelnen Syndrome besonders häufig in der Literatur mitgeteilt wurden. Am Ende der Arbeit sind die Gruppe 1 (Schwachsinn;), 2 (Minderwuchs; Zwergwuchs) ..... bis 13 (weitere Symptome) auf einem ausklappbaren Sonderblatt aufgeführt.
Bei Benutzung der entsprechenden in Frage kommenden Tabelle muß zur Orientierung diese Seite herausgeklappt werden.
Die Vielzahl der zu berücksichtigenden Symptome ermöglichte nur eine grobe Einteilung, z.B. konnten Ohrmuscheldysplasien nicht gesondert erfaßt werden. Besonders umfangreich ist z.B. die Gruppe neurologischer Ausfälle, in die sowohl cerebrale Anfälle, Paresen usw., aber auch Hypotonie der Muskulatur aufgenommen worden ist.
Die Zeichenerläuterung findet sich auf der Rückseite des ausklappbaren Gliederungsblattes am Ende der Arbeit.
Die Reihenfolge der in dieser Weise aufgeschlüsselten Syndrome (Syndrom familiärer Extrasystolie bis Syndrom Williams-Beuren-Syndrom) entspricht derjenigen bei der ätiologischen Gliederung.
Im Anschluß an die Symptomentabellen sind die genannten Syndrome jeder Abteilung mit ihren wichtigsten Symptomen ausführlich dargestellt.

3.2.1. Autosomal dominante Syndrome mit Mikrozephalie

▷ obligat ▽ fakultativ

Familiäre Extrasystolie	Gesichtsdysmorphien, re-seitiger Aortenbogen	Kopf- Gliedmaßensyndrom	Craniosynostosis	
(+)	+	+	(+)	1
+	-		-	2
-	-		-	
-	-	-	( )	3
+	-	-	-	4
+	-	-	-	5
-	-	-	-	
-	-	+	-	6
-	-	-	-	7
-	-		-	8
+	-	+	-	9
-	-	-	-	
-	-	-	-	10
+	+	-	-	11
-	+	-	-	
+	-	+	-	12
	breites Vorderhaupt	Antimongoloider Lidachsenverlauf	Hirndruck	13

Crouzon-Syndrom	Greig-Syndrom			
(+)	+			1
-	+			2
-	-			
(+)	(+)			3
-	-			4
+	+			5
-	-			
-	+			6
-	+			7
(+)	+			8
-	-			9
+	+			
(+)	-			10
-	-			11
-	(+)			
-	-			12
				13

3.2.1.1. Familiäre multiforme Extrasystolie, Minderwuchs, Hyperpigmentation, Mikrozephalie

Entwicklungsbesonderheit: Ohnmachtsanfälle (Synkopen)

Statur:	Minderwuchs
Gesicht:	infantiles Gesicht, Hypertelorismus, kleine Mandibula
Mund:	Zahnfehlstellungen, früher Verlust der Zähne
Haut:	große, hyperpigmentierte Bezirke: a) Bereich re. Brust bis zur Mitte, re. Schulter, Nacken, Arm. b) Wangen, Unterarm, Dorsalfläche der Hand
Dermatoglyphen:	Vierfingerfurche einseitig; Wirbelmuster in Interdigitalbezirken; Bogenmuster Hypothenar
Intelligenz:	an der Grenze der Oligophrenie
Labor:	EKG: multiforme ventr. ES; ventr. Tachykardie; Bigeminus, Trigeminus; vermutlich durch "multiple reentrant pathways" bedingt unterhalb des His-Bündels.
Genetik:	aut. dominant mit hoher Penetranz und variabler Expressivität.
Häufigkeit:	2 Fälle
Diff. Diag.:	Leopard-Syndrom
Literatur:	Char 1975

3.2.1.2. Gesichtsdysmorphismen, rechtsseitiger Aortenbogen und Oligophrenie

Kopf:	2 Kinder mikrozephal
Gesicht:	leichte Gesichtsasymmetrie, breite Stirn, vorstehende Nase mit elongiertem Septum und Septumdeviation, nach unten geschwungene Brauen, bei der

Mutter hervorstehende Kinnbacken

Mund: klein, nach unten gebogene Mundwinkel

Nervensystem: Mutter: psychotisch

Intelligenz: Oligophrenie

Weitere pathologische Veränderungen:
alle Kinder hatten eine Einengung des Ösophagus, die durch die Gefäßanomalie bedingt war.

Genetik: autos. dominant

Diff. Diag.: Rubinstein-Taybi

Verwendete Literatur: Holmes 1972
Strong 1968

3.2.1.3. Familiäres Syndrom mit Kopf/ Gesicht/ Mundbereichs- und Gliedmaßananomalien

Stichworte: Mikrozephalie, anormale Ohren, antimongoloider Lidachsenverlauf, Mikrostomie, Gaumenspalte, überlappende Finger mit Syndaktylie, Syndaktylie der Zehen, normaler Karyotyp

Kopf: Mikrozephalie, schwere Mikrognathie

Ohren: nach hinten rotiert

Gesicht: flacher Nasenrücken, Mikrostomie, Gaumenspalte, antimongoloider Lidachsenverlauf

Genitalien: Kryptorchismus

Gliedmaßen: Extension der Ellenbogengelenke eingeschränkt, ulnare Deviation beider

Hände, 6. Finger, Syndaktylie von Finger und Zehen, Überlappen von Fingern über andere.
Kopfschädel wenig ossifiziert, Schneidezähne wenig mineralisiert, bilaterale Radiusdislokation Krümmung der Ulna, Hypoplasie der Metacarpale

Weitere pathologische Veränderungen: Hydronephrosis

Dermatoglyphen: Vierfingerfurche

Genetik: die Mutter scheint weniger gravierende ähnliche Veränderungen aufzuweisen.
Autosom. dominant mit variabler Expression oder geschlechtsgebunden recessiv

Diff. Diag: Trisomie E
Mohr Syndrom (Oro-Facial-Digital) II
Juberg-Hayward-S.

Literatur: Fitch 1976

3.2.1.4. Craniosynostosis

Entwicklungsbesonderheit: vorzeitiger Suturenschluß versch. Suturen

Kopf: wenn alle Suturen betroffen sind, bleibt der Kopf klein, die Stirn ist hoch und eng und der Schädel läuft spitzwinklig zu

Intelligenz:	bei frühem operativen Eingriff kann die Intelligenz normal sein, kann aber auch erheblich behindert sein.
Genetik:	aut. dominant
Diff. Diag:	Mikrozephalia vera

Verwendete Literatur: Holmes 1972

3.2.1.5. Crouzon-Syndrom (Dysostosis craniofacialis)

Stichwörter:	Schädel-, Gesichts- und Augendeformitäten infolge prämaturer Nahtsynostose
Kopf:	Akrozephalie, Turrizephalie, Scaphozephalie, Mikrozephalie; knöcherne Vorwölbung im Bereich der font. ant.
Gesicht:	Augenbrauen nach unten gebogen, hypoplast. Maxilla, kurze retrahierte Oberlippe, relative Prognathie,
Augen:	flache Orbita, gravierender Exophthalmus, Hypertelorismus, Strabismus, div., geleg. Nystagmus, Opticusatrophie.
Ohren:	Schalleitungs- und Gehörknöchelchenveränderungen
Nase:	wirkt papageienschnabelförmig gebogen
Nervensystem:	Bei Zeichen intrakranieller Druckerhöhung kann sich eine Opticusatrophie mit nachfolgender Erbblindung entwickeln: epileptische Anfälle

Intelligenz:	teilweise Oligophrenie. Es gibt Pat. mit überdurchschnittlicher Intelligenz trotz Zeichen intrakranieller Druckerhöhung.
Labor:	Röntgen: Wabenschädel, Usurierung der Kalotte, fehlende Nähte, atyp. Verlauf der Felsenbeine
Genetik:	Basisdefekt, der der Mißbildung zugrunde liegt, ist unbekannt. Autosom. dominant, variable Expressivität
Häufigkeit:	sporadisch 40 %; Sippenvorkommen
Diff.Diag:	Apert'S. Chotzen-S. Larsen-S.
Beratung:	bei spor. Merkmalsträgern ohne Mikrosymptome der Eltern ist das Risiko für weitere Kinder 1 : 30

Verwendete Literatur:

Eshbaugh 1948
Flippen 1950
Holmes 1972
Schurmans 1963
Witkowski 1976

3.2.1.6. Greig-Syndrom

Stichwörter:	okulärer Hypertelorismus
Statur:	Minderwuchs
Kopf:	Brachyz., Mikroz., Stenozephalie
Gesicht:	vorgewölbte niedrige Stirn, Augenwinkelindex > 38; $\left(\frac{\text{inn. Augenwinkel cm}}{\text{äuß. Augenwinkel cm}} \cdot 100\right)$

	innere Lidwinkeldistanz bis 30 mm. Breiter Nasenrücken, Nasenlöcher oft groß, breite Backenknochen, verkürzte Oberlippe, Prognathie
Augen:	Strabismus, Canalis opticus ist eingeengt, Pigmentdegeneration der Netzhaut
Ohren:	Henkelohren
Mundbereich:	hoher Gaumen, Zahnanomalien, Lippen-, Gaumenspalte
Abdomen:	Nabelhernie
Genitalien:	Kryptorchismus
Gliedmaßen:	Kolbendaumen, Syndaktylie, Klumpfuß, Akrozyanose, rudimentäre Claviculae
Nervensystem:	zuweilen Epilepsie
Intelligenz:	Oligophrenie
Genetik:	meist dominant, auch rec. beobachtet
Häufigkeit:	1 : 100 000
	Primär Hypertel. sporadisch; sekundärer Hypertel., ist Teil vieler Syndrome
Diff. Diag:	Pseudohypertelorismus
	Alle Syndrome mit Hypertelorismus

Verwendete Literatur:

Bergsma 1973
Gorlin 1964
Gross 1956
Leiber 1973

3.2.2. Autosomal rezessive Syndrome mit Mikrozephalie

▷ obligat

Mikrozephalia vera	Alpers-Syndrom	Angeborene Mikrozephalie mit Hiatushernie	Bloom-Syndrom	
+	+	+	(+)	1
(+)	-	+	+	2
-	-	-	+	
(+)	+	+	-	3
-	-	+	+	4
-	-	-	-	5
-	-	-	-	6
-	-	-	-	7
-	(+)	+	(+)	8
-	-	-	-	9
-	-	-	-	
-	-	-	-	10
-	-	-	-	11
-	-	+	+	
-	-	-	-	12
Fliehende Stirn	Krankheitsbeginn im Säugl.alter oder später	Hiatushernie Nephrot. Syndrom	Dispos. zu Leukosen und Malig. Chrom-brüche	13

Cockayne-Syndrom	Corpus Callosum Agenesie-Syndrom	Dysplasia Cleidofazialis	Familiäre Myelindysgenesie	
+	+	+	+	1
- +	+ -	- -	- -	2
+	+	+	+	3
-	-	(+)	-	4
-	-	+ -	-	5
+	-	-	(+)	6
+	-	+	-	7
+	+	+	-	8
- +	- -	- -	+ -	9
+	-	-	-	10
- -	- -	- -	- +	11
-	-	-	+	12
Kachexie		Clavicula-Hypoplasie	Hepatosplenomegalie	13

Happy-Puppet-Syndrom	Holotelenzephalie-Syndrom	Humeroradiale Synostose	Leberzirrhose und Aminoazidurie	
+	+	+	+	1
+	Ø	-	+	2
-	Ø	-	-	
+	+	-	-	3
-	-	-	-	4
-	- +	-	-	5
-	-	+	+	6
-	-	+	-	7
+	+	+	(+)	8
-	-	+	-	9
+	-	-	-	
-	-	-	+	10
-	-	-	-	11
-	-	+	-	
-	-	+	+	12
Lachanfälle	LKG-Spalte	Beugekontraktur der Ellenbogen (ossär)	Hepatosplenomegalie	13

Lethales Syndrom mit angeborenen Anomalien	Meckel-Syndrom	Mikrozephalie und infantile Choreoathetosis	Mikrozephalie und Chorioretinopathie	
/	/	+	+	1
+	-	-	-	2
-	-	-	+	
+	+	+	+	3
(+)	-	-	+	4
+	-	+	-	5
-	+	-	-	
+	+	(+)	-	6
+	+	-	-	7
-	+	+	+	8
+	+	+	-	9
-	-	-	-	
ø	/	-	-	10
+	+	-	-	11
+	+	-	-	
ø	-	-	-	12
Schwere Hirnmißbildungen	Zystennieren, -leber, -pankreas	Progressive nicht metachromat. Degeneration		13

Mikrozephalie und Katarakt	Mikrozephalie und Livido reticularis	Norman Wood-Syndrom	Roberts-Syndrom	
+	+	+	+	1
-	-	-	-	2
-	+	-	+	
+	-	+	+	3
-	+	+	-	4
-	-	-	+	5
			-	
+	+	-	+	6
+	-	-	+	7
+	+	+	+	8
-	-	-	+	9
-	-	-	-	
-	-	(+)	-	10
-	-	-	+	11
-	-	-	-	
-	+	-	-	12
Katarakt	Antikörpermangel	Dezerebrations-Störung	LKG-Spalte	13

Schmidt-Jaeger-Neubauer-Syndrom	Seckel-Syndrom	Syndrom des adduzierten Daumens	Syndrom mit Augen-, Hirn- und anderen Mißbildungen	
+	+	+	+	1
+	-	-	+	2
-	+	-	-	
+	(+)	+	+	3
-	+	+	-	4
-	+ -	-	-	5
-	+	+	+	6
+	+	+	+	7
-	-	+	+	8
-	+	+	+	9
-	-	-	-	
-	-	-	-	10
-	-	+	-	11
-	+	-	-	
-	-	+	-	12
Tapetoretinale Degeneration	Vogelkopf	Arthrogryposis der Daumen	Charakteristische Haltung	13

Syndrom mit Phokomelie und fazialen Anomalien	Syndrom mit Protein-einschlüssen in motor. Neuronen	Taybi-Lindner-Syndrom	Zwergwuchs mit kurzen Extremitäten	
(+)	+	+	+	1
+	-	+	-	2
-	-	-	+	
-	+	+	+	3
(+)	-	-	+	4
-	-	-	-	5
+	-	+	+	6
+	-	+	+	7
+	(+)	-	-	8
+	-	-	-	9
-	-	-	-	
-	-	Ø	Ø	10
-	-	-	-	11
-	-	-	-	
-	-	-	-	12
		Spaten-förmige Hände	Schwere Hirnmiß-bildungen	13

▷ häufig

Dubowitz-Syndrom	Fanconi-Anämie	Pelizäus-Merzbacher-Syndrom (rez. Form)	Phenylketonurie	
(+)	+	+	+	1
	+	+	+	2
+	+	+	-	
+	(+)	+	+	3
+	+	-	+	4
+	-	-	-	5
+	+	+	(+)	6
-	-	+	+	7
-	+	+	+	8
+	-	-	-	9
-	-	-	-	
-	+	+	-	10
-	+	-	+	11
-	+	-	-	
+	-	-	-	12
nur leichte Beeinträcht. des Intellekts	Panmyelopathie	Demyelinisierung des ZNS	Beachtung pränataler Phenylalaninvergiftung	13

▷ fakultativ

Smith-Lemli-Opitz-Syndrom	Beckwith-Wiedemann-Syndrom	Carpenter-Syndrom	Chondrodystrophia calcificans congenita	
+	(+)	+	(+)	1
+	-	-	-	2
-	-	-	+	
+	-	-	-	3
+	+	-	+	4
+	-	-	(+)	5
-	-	-	-	
+	-	+	-	6
-	-	-	+	7
+	(+)	+	+	8
+	-	+	(+)	9
-	-	-	-	
-	-	-	-	10
+	-	+	-	11
+	+	+	-	
+	-	-	-	12
	Postnataler Riesenwuchs, neonatale Hypoglykämie	Abdominelle Hernien, Obesitas		13

Citrullinämie-Syndrom	COFS-Syndrom	Cutis Verticis Gyrata	Glykogen-Synthetase-Mangel	
+	+	(+)	+	1
+	+	-	-	2
-	-	-	-	
+	+	+	-	3
-	-	+	-	4
-	-	-	-	5
-	+	+	-	6
-	+	+	-	7
-	+	+	-	8
-	+	-	-	9
-	-	-	-	
-	-	(+)	-	10
-	+	-	-	11
-	+	-	-	
-	+	-	-	12
	Tod bis zum 3. Lebensjahr		Hepatomegalie, Eingeweideverfettung	13

HMC-Syndrom	Hyperammonämie-Syndrom	Nichtketotische Form der Hyperglyzinämie	Juberg-Hayward-Syndrom	
+	+	+	(+)	1
+	-	-	+	2
-	-	-	-	
(+)	+	+	-	3
-	-	-	-	4
+	-	-	+	5
-	-	-	-	
+	+	-	+	6
+	-	-	-	7
-	-	-	-	8
+	-	-	-	9
-	-	-	-	
-	-	-	-	10
+	-	-	-	11
+	-	-	+	
-	-	-	-	12
	Hepatomegalie, Brechattacken	Beginn im frühen Säuglingsalter	LKG-Spalte	13

Lissenzephalie-Syndrom	Marinesco-Sjögren-Syndrom	Metachromat. Leukodystrophie	Methämoglobinämie-Syndrom	
+	+	+	+	1
+	+	-	+	2
-	-	-	-	
+	+	+	+	3
+	+	-	+	4
+	-	-	-	5
-	-	-	-	
+	+	-	+	6
-	+	-	+	7
+	+	-	(+)	8
+	-	-	-	9
-	-	-	-	
/	-	+	-	10
+	-	-	-	11
+	-	-	+	
+	-	-	-	12
Decerebration	Cerebellare Ataxie	unterschiedlicher Krankheitsbeginn	Offenbleiben der großen Fontanelle	13

Orthochromat. Leukodystrophie	Neuronale Ceroid-lipofuscinose	Pinsky-(di) George-Harley-Baird-Syndrom	v. Graefe-Sjögren-Syndrom	
+	+	+	+	1
+	+	-	-	2
-	-	-	-	
+	+	+	+	3
-	-	-	-	4
-	-	+	-	5
-	-	-	-	
-	-	-	(+)	6
+	-	+	(+)	7
-	-	+	+	8
-	-	-	-	9
-	-	-	-	
-	+	-	+	10
-	-	-	-	11
-	-	-	-	
-	-	-	-	12
	Infantile amaurotische Idiotie	Mikrophthalmie, fak.: LKG	Retinopathia pigmentosa	13

▷ selten

Morbus Wilson	Xeroderma Pigmentosum (Typ de Sanctis Cacchione)	Rothmund-Thomsen-Syndrom	Sjögren-Larsson-Syndrom	
+	+	(+)	+	1
-	+	+	+	2
-	-	-	-	
+	+	-	+	3
+	+	+	+	4
-	-	-	-	5
-	-	+	+	6
-	-	+	+	7
+	+	+	+	8
-	-	-	-	9
-	-	-	-	
-	-	-	-	10
-	-	-	-	11
(+)	+	-	-	
-	-	-	-	12
Mimische Starre	Hautkrebs-entwicklung		Ichthyosis	13

▷ atypisch

Muskeldystrophie, infantile, progress.				
+				1
-				2
-				
+				3
-				4
-				5
-				6
-				7
-				8
-				9
-				
-				10
-				11
-				
-				12
				13

3.2.2.1. Mikrozephalia vera

Stichwörter: angeborene Mikrozephalie ohne weitere kongenitale Anomalien

Statur: Minderwuchs

Kopf: oft normale Gesichtsgröße, kleiner Hirnschädel, niedrige fliehende Stirn.
Röntgenologisch: kein Hinweis für intrakranielle Druckerhöhung.

Nervensystem: Spastik bes. der Beine kommt häufig vor.

Intelligenz: meist geistig behindert.

Labor: Erhöhung der spontanen strukturellen chromosomalen Aberrationsrate sowohl bei männlichen Patienten als auch bei ges. Mutter. Nachweis erhöhter Aberrationsrate bei Asymptomatischen könnte als Heterozygotentest dienen. Mangelhafte Sekretion von Wachstumshormonen bei Dacon beschrieben (umstritten!).

Genetik: 1) aut. rec.: a) infantiler Typus mit geringer Lebenserwartung,
b) adulter Typus.
2) geschlechtsgebunden rec.: (meist mit Diplegie).
Die Diagnose stützt sich auf a) Suche nach Verwandtehen, b) Suche nach vorangegangenen Fehlgeburten, c) normale Schwangerschaft/ Geburtsbedingungen

und postnatale Periode d) weitgehendes Fehlen neurolog. Ausfälle, e) relativ "normale" Entwicklung, f) vermehrtes Vorkommen von Oligophrenie versch. Ausmasses in der Verwandtschaft 1. Grades; g) vorhandene Mikrozephalie bei Geburt.

Häufigkeit: 1 : 250 000 gehäuft in Isolaten.

Beratung: emp. Risiko 1 : 50, pränatale Ultraschalldiagnostik!

Verwendete Literatur:

Böök 1953
van den Bosch 1959
Brandon 1959
Brenner 1951
Dacon-Voutetakis 1974
Davis 1962
Hanhart 1958
Kloepfer 1964
Koch 1974, 1968, 1961, 1975
Martin 197o
Oazi 1973
Oazi 1973
Vormittag 1974
Wieczorkiewitz 1975
Witkowski 1976

3.2.2.2. Alpers-Syndrom

siehe unter 3.2.7.1.

3.2.2.3. Angeborene Mikrozephalie, Hiatus Hernie und Nephrotisches Syndrom

Stichwörter:	Mikrozephalie, Hiatus Hernie, Nephrotisches Syndrom.
Entwicklungsbesonderheit:	Gedeihstörungen.
Kopf:	konn. Mikrozephalie, fliehende Stirn, flacher Hinterkopf, Nackenfalten.
Augen:	opaleszierende Cornea. hypoplastische Iris, Regeneration der Linsenfasern, unterentwickelter Ciliarkörper.
Extremitäten:	generalisierte Hypotonie.
Haut:	Ödeme der herabhängenden Körperteile und periorbital.
Thorax:	Hydrothorax.
Abdomen:	Ascitis.
ZNS:	Anfallsleiden.
Röntgen:	Hiatus Hernie.
Labor:	Albuminurie, Mikrohämaturie bei Glomerulosklerose; hypochrome mikrozytäre Anämie.
Genetik:	autosom. rec.
Literatur:	Galloway 1968 Shapiro 1976

3.2.2.4. Bloom-Syndrom

Stichwörter:	Niedriges Geburtsgewicht, photosensitives, teleangiektatisches

Erythem, Zwergwuchs.

Entwicklungsbesonderheit: das Erythem erscheint gewöhnlich während des 1. Lebensjahres.

Statur: primordialer Minderwuchs (134 - 149 cm im Erwachsenenalter).

Kopf: Mikrozephalie

Gesicht: lichtempfindliches, schmetterlingsförmiges, teleangiektatisches Erythem, bullöse Eruptionen der Lippen. Vogelgesicht.

Augen: Kolloidartige Flecken in der Bruch'schen Membran.

Gliedmaßen: Handrücken und Unterarme ebenfalls Erythem, Dyspigmentationen (Café on lait-Flecken).

Genitalien: Hypospadie, Kryptorchismus, Hypogenitalismus.

Weitere pathologische Veränderungen:
Disposition zu Leukosen und malignen Geschwülsten.

Intelligenz: IQ durchschnittlich bis erniedrigt.

Labor: Hypogammaglobulinämie, daher Infektanfälligkeit (γG; γM), dizentrische Chromosomen azentrische Fragmente, quadriradiale Translokationsfiguren. Knochenalter in Teil der Fälle retardiert.
fak. partielle HVL-Insuffizienz,
fak. gestörte ACTH-Sekretion,
STH -Sekretion.

Genetik: autosomal rec., Neigung zu Chromosomenbrüchen. Besonders bei Angehörigen der jüdischen Rasse beobachtet.

Häufigkeit: 40 Fälle vor allem bei Juden vorkommend, Androtropie (4 : 1).

Diff.Diag: Lorain'S., Hartnup'-S., Hutchinson-Gilford.S., Silver'-S., Rothmund-S., Russel-S., Werner-S., Dubowitz-S., Cockayne-S., Rubinstein-S., Lejeune-S.

Beratung: Bei Verwandten nach Leukosen und Tumoren forschen, bei Heterozygoten teilweise auch die Chromosomenbrüche feststellbar.

Verwendete Literatur:

German 1969
Keutel 1967
Matsuda 1968
Vormittag 1975

3.2.2.5. Cockayne-Syndrom

Schlüsselworte: unauffällige Perinatalperiode, Skelettdeformitäten, Retinaatrophie, Mikrozephalie, Kachexie, disprop. Zwergwuchs, Taubheit.

Entwicklungsbesonderheit: Geburt und postnatale Periode: unauffällig. Beginn des Krankheitsbildes im 2. Lebensjahr:

	verzögertes Laufenlernen, verzögerte Sprachentwicklung.
Statur:	Länge zu Geburt normal, später Zwergwuchs, Untergewicht.
Gesicht:	Zu Geburt normal, Verlust des subkutanen Fettgewebes, besonders der Wangen. Durchschimmern der Gesichtsvenen. Vogelartiges Aussehen durch eingesunkene Augen, dünne, oft schnabelförmige Nase, Prognathie.
Augen:	Enophthalmus (Pfeffer-Salz-Fundus mit stärkster Konzentration im Maculabereich (Retinitis pigmentosa diffusa), Optikusatrophie, Einengung der arteriellen Strombahn; Katarakt.
Ohren:	groß wirkende Ohren
Mund:	Kariesneigung
Thorax:	faß-förmig
Abdomen:	Suprapubisch subkutanes Fettpolster nicht vermindert.
Wirbelsäule:	Kyphosis, relativ lange Wirbelkörper, Hypoplasie der Darmbeinschaufeln.
Gliedmaßen:	disproportional lang, Hände und Füße disproportional groß. Beugekontrakturen an Knöchel, Knie und Ellenbogen; Interphalangeal-Gelenke von Händen und Füßen zeigen periartikuläre Verdickungen.
Haut:	trocken und verdickt, Hypohidrose. Photosensivität (UV-Strahlen) an son-

	nenexponierten Stellen mit Neigung zur Blasenbildung, die narbig abheilen. Im Gesicht Exanthem schmetterlingsförmig, vorderer Kopfbereich ausgespart.
Stimme:	rauh
Nervensystem:	Cerebellare Ataxie, Choreoathetosis, gemäßigte bis schwerwiegende geistige Retardierung, Taubheit; Sehverschlechterung bis Blindheit; ausgeprägte Verkalkung von Cortex, Basalganglien und Cerebellum und fleckförmige, oft schwere Demyelinisierung in der subkortikalen weißen Substanz. (symptomatische orthochromatische Leukodystrophie).
Intelligenz:	Geistiger Verfall ausgeprägt. IQ-Schätzungen unter 50.
Genetik:	Autosomal recessiv mit Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Die Photosensivität beruht auf einem Enzymdefekt.
Häufigkeit:	ca. 40 Fälle
Diff. Diag:	1. Progerie (Hutchinson-Gilford-Syndrom), 2. Bloom-Syndrom, 3. Pelizaeus-Merzbacher-Syndrom.
Beratung:	Med.-genet. Prophylaxe. Wiederholungsrisiko 25 %.

Verwendete Literatur:

Bergsma 1973
Cockayne 1936
Crome 1971
Erbslöh 1974
Gorlin 1964
D'Hoore 1971
Martin 1971
Moosy 1967
Rowlatt 1969
Schmichel 1977
Upjohn 1955

3.2.2.6. Corpus Callosum Agenesie und Mikrozephalie-Syndrom

Stichwörter: Corpus Callosum Agenesie, infantile Spastik, spastische Quadriplegie, Mikrozephalie, schwere geistige Retardierung.

Entwicklungsbesonderheit: Spastik und Mikrozephalie sind mit 4 Monaten ausgeprägt, das Bild scheint nicht progredient.

Statur: Minderwuchs

Kopf: Mikrozephalie, fak. Turrizephalus

Augen: Strabismus, Nystagmus, fak. Myopie, Sehnervenabblassung, Pigmentdystrophie der Retina.

Weitere äußerliche morph. pathologische Auffälligkeiten sind nicht zu erheben.

Nervensystem:	spastische Quadriplegie, erheblich gesteigertes Reflexverhalten, Fehlen der Bauchdeckenreflexe, psychomotorische Retardierung, Myokloni.
Weitere pathologische Veränderungen:	Pneumenzephalogramm: Stenose des Aquaeductus mit Erweiterung der 3. Ventrikelräume. Corpus callosum Agenesie.
Labor:	EEG: Hypsarrhythmie
Genetik:	aut. rec.
Häufigkeit:	3 Fälle beschrieben
Literatur:	Cao 1977

3.2.2.7. Dysplasia cleido-facialis

Stichwörter:	Mikrozephalie, Schwachsinn, Gesichtsdysmorphie bes. der Augen, Clavikulahypoplasie.
Kopf:	Brachymikrozephalie, konn.
Augen:	Exophthalmie flache Orbitae, Hypoplasie der Augäpfel, nicht deckende Augenlider, Hypertelorismus, verkürzte Augenspalte.
Ohren:	große abstehende Ohren
Nase:	eingezogene Nasenwurzel, breite Nasenwurzel.
Mund:	hoher Gaumen, Zahnunterzahl, große unregelmässig aufgesetzte Zähne, Zunge groß.

Gliedmaßen:	hypoplastische Claviculae, Kamptodaktylie bds., Finger lang und schlank. Hände und Füße schmal. Die Schultern können weit nach vorne zusammengebracht werden.
Haut:	spärliches blondes Haar, tiefe Haar/Nackengrenze.
Intelligenz:	psychomot. Entwicklungsverzögerung
Labor:	EEG, flach, niedergespannt.
Genetik:	einfach rec.
Diff. Diag:	Dysplasie Cleido-cranialis Pycnodysostosis
Literatur:	Kozlowski 1970

3.2.2.8. Familiäre Myelindysgenesie

Stichwörter:	Familiäre geistige Retardierung, Anfälle, Mikrozephalie, zerebrale Atrophie, Myelindysgenesie, Gelbsucht.
Entwicklungsbesonderheit:	rezidiv. Gelbsucht, Tod im Alter von 3 - 4 Jahren.
Kopf:	Mikrozephalie
Gesicht:	Maskengesicht
Augen:	Epikanthus, rotatator. Nystagmus bds.
Mund:	breiter Zahndamm, enger Gaumen, kleine Mandibula.
Abdomen:	Hepatosplenomegalie, Hypoplasie der Gallenwege.

Genitalien:	Hypoplastisch und nicht deszendiert beim ♂ Geschlecht.
Gliedmaßen:	Hypoplast. Fingerspitzen, coxa valga.
Dermatoglyphen:	prox. ax. Triradius bds., keine hypothenar, interdigitale, Thenar-Muster, radiale Schleife.
Nervensystem:	Fatale ZNS Dysgenesie mit schwerer Mikroenzephalie, geistige Retardierung, Anfällen, Myelinarmut, Spastik.
Histologie:	fast völliges Fehlen von Myelin im Ponsbereich, erweiterte Cisterne magna. Anterolat. Fehlen des Myelins im Rückenmarksbereich, jedoch nicht der Nervenwurzeln; gyrale weiße Substanz ebenfalls nahezu völlig demyelinisiert, diffuse chron. Enzephalomyelopathie; schwere Cerebro-spinale Atrophie. Mineralisierung der kleinen Arterien bes. der Basalganglien.
Weitere pathologische Veränderungen:	Hydronephrosis und Hydroureter.
Labor:	EEG-Spikes
Ätiologie:	möglicherweise Unfähigkeit der Oligodentozyten, Myelin zu bilden, oder metab. Defekt in Myelinisierung.
Genetik:	aut. rec. 25 % Wiederholungsrisiko
Literatur:	Neuhäuser 1977

3.2.2.9. Happy-Puppet-Syndrom

Schlüsselwörter:	geistige Retardierung, Mikrozephalie, ruckartige marionettenhafte Bewegungen, vorgestreckte Zunge, Lachanfälle.
Statur:	gut entwickelt
Kopf:	Mikrozephalie, (Brachyzephalie), flacher Hinterkopf.
Gesicht:	Prognathie
Augen:	Fundusveränderungen, blaue Augenfarbe.
Mundhöhle:	abnorm vorgestreckte Zunge bei normaler Zungengröße.
Dermatoglyphen:	nicht verändert
Nervensystem:	Lachparoxysmen, kein Sprachvermögen, ataktische marionettenhafte Gangart, Hypotonie, lebhafte Reflexe.
Intelligenz:	IQ 20, EEG: Spikes-Waves-Komplexe, etwas langsamer als klass. Pet. Mal. Symm. Theta Rhythmus 4 - 6 Hz.
Ätiologie:	unbekannt
Genetik:	ev. rec.
Häufigkeit:	ca. 10 Fälle

Verwendete Literatur:

Holmes 1972
Kibel 1973
Mayo 1973
Pelc 1976

3.2.2.10 Holotelenzephalie mit Lippenspalte und Hypotelorismus

Stichwörter:	Hemmungsmißbildung des Gehirns, nur 1 Ventrikel.
Kopf:	Mikrozephalie, Trigonozephalie.
Gesicht:	Lippenspalte, fehlender Nasenrücken, orbitaler Hypotelorismus, nach oben geschwungene Augenbrauen, kleine oder fehlende Nasenscheidewand.
Nervensystem:	schwach und apnoisch bei Geburt, extreme Temperaturschwankungen, Nystagmus, diskonjugierte Augenbewegungen, keine Licht- oder Geräuschreaktion, hypertonische Muskeln, tiefe Sehnenreflexe, Saugschwierigkeiten, Anfälle.
	Besonders am Hinterkopf vermehrte Lichtdurchlässigkeit bei Transillumination.
Pathologie:	1 Ventrikel, Ø sagittale Teilung in 2 Hemisphären, unvollständige Evagination der Opticus- und Olfactorius-Strukturen, Anomalien von Corp. callosum, Hippocampus und Basalganglien.
Genetik:	Hemmungsmißbildung des embryonalen Endhirns (4. - 6. Embryonalwoche), autosom. rec. Mutante.
Diff. Diag:	13 Trisomy, 18 p - Syndrome, Meckel-Syndrom.

Beratung:	Wie bei autosom. rec.; Ausschluß chromosomaler und exogener Ursachen. Nach Ausschluß teratogener Ursachen Risiko 25 %. Verwandte mit Schädeldysmorphien beachten.
Literatur:	Holmes 1972 Nivelon-Chevallier 1975 Tan 1973 Witkowski 1976

Fallbeschreibung

3.2.2.11. Humeroradiale Synostose

Stichwörter:	Skelettmißbildung mit Humeroradialsynostose.
Kopf:	konn. Mikrozephalie, fliehende Stirn-Retro-Mikrogenie, occipitale Meningocele.
Nase:	breite Nasenwurzel
Augen:	Epikanthus, nach lateral ansteigende Lidachsen, Opticusatrophie.
Ohren:	Dysplastische Ohrmuscheln mit platten, flachen Helices.
Genitalien:	Penis und Scrotum abnorm klein.
Extremitäten:	Oberarm stark, Unterarm weniger deutlich verkürzt, im Ellenbogengelenk in Beugestellung fixiert; große Hände, Daumen und Daumenballen hypoplastisch. Abduktionshemmung im Hüftgelenk-, wiegenkufenartig geformte Füße mit vorspringenden Fersen.

	Breite knöcherne Verschmelzung des Radius mit einem rudimentär vorh. Humerus.
Skelett:	Dysplasie der HWS; Hypo- bzw. Aplasie von Rippen, Fehlstellung des Darmbeins, Aplasie beider Schambeine, Subluxation beider Hüftgelenke, Humeroradialsynostose.
Dermatoglyphen:	erhebliche Störung der Papillarleisten auf Fingerbeeren, Handfläche und Fußsohle.
Genetik:	wahrscheinlich aut. rec. oder X-chromosomal rec.
Literatur:	Keutel 1970

3.2.2.12. Eigentümliche Gesichtszüge, anormale Pigmentierung, Leberzirrhose und Aminoazidurie

Stichwörter:	erbliche Anomalien, Entwicklungsverzögerung, (körperlich und geistig) eigentümliche Gesichtszüge, anormale Pigmentierung, Aminoazidurie.
Statur:	Minderwuchs
Kopf:	Mikrozephalie
Gesicht:	Dreiecksform
Augen:	hervorstehend
Nase:	hypoplastische Nasenflügel, kleine "zusammengedrückte" Nase.

Mund:	klein, große Schneidezähne.
Abdomen:	Hepatosplenomegalie
Genitalien:	Hypogonadismus
Gliedmaßen:	Dreizack-ähnlich angeordnete Finger, großer Großzeh, kurze plumpe Kleinzehen.
Haut:	Café au lait Pigmentierung, Lentigo, Vitiligo am Stamm und Extensorenseite der Extremitäten, vorzeitiges Ergrauen.
Dermatoglyphen:	Hypoplastisches querverlaufendes Fältelungsmuster.
Intelligenz:	Oligophrenie, psychomotorische Entwicklungsverzögerung.
Weitere pathologische Veränderungen:	Taubheit, Ösophagusvarizen.
Labor:	leichte Anämie, multinoduläre Leberzirrhose, Aminoazidurie (Taurin, Glycin, essentielle Amino-Säuren, (ß-Aminoisobuttersäure), Hyperglobulinämie,und Hyperimmunglobulinämie.
Genetik:	aut. rec.
Diff. Diag:	Vogelkopfzwergwuchs, Rothmund-Thomsen, Bloom's-S., Cockayne, Cornelia de Lange, Anhidrotische ektodermale Dysplasie, Berlin-Syndrom, Treacher-Collins, Hallermann-Streiff, Goltz-Gorlin-S.
Verwendete Literatur:	Tay 1974

3.2.2.13. Letales Syndrom mit Mikrozephalie und verschiedenen angeborenen Anomalien

Entwicklungsbesonderheit:	Intrauterine Wachstumsverzögerung, kurze Nabelschnur. Die hier beschriebenen Fälle sind tot geboren oder kurz nach der Geburt verstorben.
Statur:	kurzer Nacken
Kopf:	konn. Mikrozephalie, prominentes Ödem des Scalps, fliehende Stirn, Schädelknochen stark verknöchert, vorzeitiger Nahtverschluß.
Gesicht:	Hunde-ähnlich, Gesichtsödem, Fehlen der Lider, ektropische Konjunktiva, Mikrognathie.
Augen:	Hypertelorismus
Ohren:	vergrößerte Ohren
Nase:	abgeflacht
Mund:	dicke ektroptierte Lippen
Thorax:	weit auseinanderstehende Brustwarzen
Gliedmaßen:	Anomalien der großen Gelenke (Ellenbogen und Knie), Hypertrophie und Ödeme, Beugeeinschränkung, 2. Finger überlappt den 3., Syndaktylie von Zehen, enges Becken, vorstehende Fersen, kufenartige Füße.
Haut:	dünn, zitronenfarbig, schuppig.
Nervensystem:	Carp. callosum, Agenesie, Atrophie von Cerebrum und Cerebellum und Pons, atrophische Gyri.

Weitere pathologische Veränderungen:
Offener ductus Botalli,
offenes Foramen ovale.

Labor: Histologie des Fußes: Myödematöses Bindegewebe, das von keratinisiertem schuppigem Epithel bedeckt ist.

Genetik: aut. rec.

Verwendete Literatur:
Laxova 1972
Neu 1971

3.2.2.14. Meckel-Syndrom (Gruber-S.) (Dyscephalia splanchnocystica)

Stichwörter: Okzipitale Enzephalozele, Polydaktylie, Zystennieren.

Kopf: Mikrozephalie (mit posteriorer Exencephalozele), fliehende Stirn.

Gesicht: Mikrognathie

Augen: Mikrophthalmie, Hypothelorismus, Kolobom.

Ohren: malform. Ohren

Mund: Gaumenspalte

Genitalien: nicht genau bestimmbar oder hypoplastisch, Hypospadie, Epispadie, Kryptorchismus, Blasenekstrophie.

Gliedmaßen: Polydaktylie, (postaxiale Hexadaktylie).

Skelett: spina bifida

Nervensystem: okzipitale Enzephalozele, Arrhinenzephalie, Aplasie des Bulb. olfacorius, N. Opticus, Holotelencephalie, Mikrogyrie, Fehlbildungen der mittleren Schädelgrube.

Weitere pathologische Veränderungen: Lungenhypoplasie, Thyreoideahypoplasie, Nebenmilz, Herzfehler, Zystennieren, Zystenleber, Zystenpankreas bzw. Ovarien.

Labor: normaler Chromosomensatz

Genetik: autosom. rec., stark variable Expressivität, wahrscheinlich heterogen.

Häufigkeit: über 30 Geschwister und sporadische Fälle.

Diff. Diag: Pätau-S.,
Holotelencephalie,
Ullrich-Feichtinger-S.,
SLO.

Beratung: auf Teil- und Mikrosymptome achten. Von weiteren Kindern ist abzuraten.

Verwendete Literatur:

Holmes 1972
Hsia 1971
Leiber 1973
Opitz 1969
Witkowski 1976

3.2.2.15. Syndrom mit Mikrozephalie und infantiler Choreoathetosis

Stichwörter:	Mikrozephalie, eigentümliche Physiognomie, körperliche und geistige Retardierung mit Entwicklung von Spastik und Choreoathetosis.
Entwicklungsbesonderheit:	die ersten Monate Hypotonie, ab 4. Monat Hyperreflexie und Spastik, Choreoathetosis mit 2 Jahren.
Kopf:	Mikrozephalie (bei Geburt normaler Umfang; jedoch kaum Wachstumszunahme).
Gesicht:	Retrognathie, Epikanthus, Hypertelorismus.
Augen:	Strabismus, bilaterale Opticusatrophie.
Ohren:	groß
Nase:	vorstehend
Gliedmaßen:	Spindelfinger
Nervensystem:	Hypotonie der Nacken- und Rückenmuskulatur, Hyperreflexie, Spastik, Choreoathetosis mit 2 Jahren. Hirnbiopsie: progressive nicht metachromatische Degeneration der weißen Substanz.
EEG:	Krampfpotentiale
Röntgen:	vorzeitiger Nahtschluß, jedoch kein röntgenologisches Zeichen für Craniostenose.
Labor:	Proteinurie bei normaler Nierenfunktion. Biochemische Untersuchungen ohne pathologisches Resultat.
Genetik:	aut. rec.

Diff. Diag: Mikrozephalia vera,
M. und Chorioretinopathie,
M. und Spastik,
Leukodystrophien.

Verwendete Literatur:
Hooft 1968

3.2.2.16 Mikrozephalie und Chorioretinopathie

Stichwörter: Mikrozephalie, Chorioretinale Pigmentation, Nanosomie, Cutis marmorata.
Statur: Nanosomie
Kopf: Mikrozephalie
Augen: Mikrophthalmie, Mikrocornea, blaße atrophische Linsen, dünne Venen und Arterien, feine Funduspigmentation mit verstreuten Pigmenthaufen und großen Bereichen retinaler Degeneration.
Haut: Cutis marmorata
Nervensystem: horizontaler Nystagmus, zunehmende Einbuße der Sehfähigkeit.
Genetik: wahrscheinlich aut. rec.
Wiederholungsrisiko: 1 : 4
Literatur: Cantú 1977

3.2.2.17. Mikrozephalie und Katarakt

Stichwörter:	konn. Mikrozephalie, Katarakt, extreme Gedeihstörung, schwere Spastik, Kyphoskoliose, Hüftdysplasie.
Augen:	Katarakt, Nystagmus.
Skelett:	beidseitige Hüftdislokation, Kyphoskoliose.
Nervensystem:	schwere Spastik
Intelligenz:	schwere geistige Retardation, abnorm. EEG.
Labor:	Aminosäuren, Mucopolysaccharide, Chromosomen, Dermatoglyphen normal.
Häufigkeit:	4 Geschwister einer Familie
Vererbung:	angenommen autosom. rec.
Diff. Diag:	Cockayne-S., COFS-Syndrom, Lowry-Syndrom.
Literatur:	Scott 1977

3.2.2.18. Syndrom mit Mikrozephalie und livido reticularis

Stichwörter:	Mikrozephalie, Stupsnase, netzförmige Lividität, Zwergwuchs mit niedrigem Geburtsgewicht.
Entwicklungsbesonderheit:	niedriges Geburtsgewicht
Statur:	Minderwuchs
Kopf:	konn. Mikrozephalie
Augen:	Pfeffer/Salz-Pigmentation der Retina

Nase: Kurze, breite, nach oben stehende Nase.
Gliedmaßen: spindelförmige Finger, Klinodaktylie des 5. Fingers, Valgusstellung des Fußes.
Dermatoglyphen: distaler ax. Triradius Handfläche, Fingerleisten vermindert, eine einzelne Beugefalte am 5. Finger, fak. Vierfingerfurche.
Intelligenz: Oligophrenie
Weitere pathologische Veränderungen:
verzögertes Knochenalter
Labor: Antikörpermangel, Allergische Reaktion vom Spättyp.
Genetik: aut. rec.
Diff. Diag: Zwergwuchs mit Stupsnase; SLO.
Häufigkeit: 2 Fälle
Verwendete Literatur:
Christian 1971 nach Holmes 1972

3.2.2.19. Norman-Wood-Syndrom; kongenitale familiäre amaurotische Idiotie

Stichwörter: kongenitale Amaurose, Mikrozephalie.
Entwicklungsbesonderheit: Trink- und Schluckschwierigkeiten, Atemstörungen.
Kopf: Mikrozephalie, Scaphozephalie.
Augen: Amaurose durch bilaterale Optikusatrophie, kirschroter Fleck der Macula.

Haut: Zyanose

Stimme: schrilles Schreien

Nervensystem: Beginn: fehlende Saug- und Schluckreflexe, generalisierte Krämpfe, zunehmende Dezerebrationsstarre, Thermolabilität.

Pathologische Veränderungen:
Atrophie des Cerebellum, Hydrozeph. internus, vereinfachtes Faltungsmuster, Nervenzelle des Cortex: sind zu hügeligen hyanlinen oder unbestimmbaren granulären Massen geworden, die jede einen oder mehr Kernreste enthält, haben keine Nissl-Substanz und sind nicht mehr als Neuron erkennbar. Ähnlich eine große Zahl der Zellen der weißen Substanz nicht mehr erkennbar als normale Astrozyten oder Mikroglia, sondern sie sind von Lipoid-(Gangliosid) substanzen angeschwollen.

Weitere pathologische Veränderungen:
unregelmässige Atemzüge, Apnoe-Perioden.

Genetik: autosom. rec.

Häufigkeit: wenige Einzelfälle

Diff. Diag: andere amaurot. Idiotien, Niemann-Pick-Syndrom.

Beratung: Pränatale Diagnostik vom 4. Schwangerschaftsmonat an durch Bestimmung der Hexosaminidasewerte.

Verwendete Literatur:

Bickel 1967
Brown 1954
Norman 1941
Witkowski 1976

3.2.2.20. Roberts-Syndrom

Stichwörter:	Tetraphokomelie, Lippen- Kiefer-Gaumenspalte, Hypertrophie der Genitalien.
Statur:	Höhe und Gewicht reduziert.
Kopf:	Mikrozephalie
Gesicht:	Hypertelorismus, vorstehende Augenpartie, Brauen nach unten geschwungen, Lidkolobom, kleine Mandibula.
Augen:	Hornhauttrübung, Katarakt.
Ohren:	Aplasie oder Hypoplasie.
Mund:	Lippen/ Kiefer/ Gaumenspalte doppelseitig.
Genitalien:	Klitorishypertrophie, vergrößerte Labia minora, großer Penis, Kryptorchismus.
Skelett:	symmetrische Gliedmaßenverkürzung mit stärkerer Beteiligung der Arme (Röntgen: Verkürzung oder Fehlen der langen Röhrenknochen). Fehlende oder fehlgebildete Metacarpale gehen mit gleichartigen Fingeranomalien einher; fak. Syndaktylie der Zehen 4/5.

Intelligenz: Oligophrenie
Weitere pathologische Veränderungen:
Schädelbasisanomalien (fak.), offener ductus arteriosus, andere Herzfehler, Zystennieren, Encephalozele.
Labor: keine Chromosomenanomalien; 1 weibliche Patientin hat einzelnes Sex-Chromatin-Körperchen.
Genetik: aut. rec.
Häufigkeit: ca. 20 Fälle
Diff. Diag: Pseudothalidomide, Thaliodomid.
Beratung: Nahezu alle Kinder sind Totgeburten oder kurz nach der Geburt gestorben.
Verwendete Literatur:
Holmes 1972
Roberts 1919

3.2.2.21. Schmidt-Jaeger-Neubauer-Syndrom

Stichwörter: fam. Mikrozephalie, und tapetoretinale Degeneration.
Statur: Minderwuchs
Kopf: Mikrozephalie
Gesicht: Asymmetrie.
mongoloide Lidachsenstellung, Epikanthus.
Augen: Strabismus divergens, parapapillare Aderhautatrophie mit peripherer Pigmentdissoziation, Kammerwinkelveränderungen im Sinne einer atyp.

	Dysgenesis mesodermalis. Veränderungen im Elektroretinogramm (bis zum Erlöschen) ≙ atyp. tapetoretinale Degeneration.
Ohren:	große abstehende, tiefsitzende Ohren.
Mund:	Spitzgaumen, Überbiß, Zahnstellungsanomalien.
Intelligenz:	Agrammatische Sprache, Debilität: mit 19 Jahren Intelligenz einer 3-jährigen.
Nervensystem:	Fazialisschwäche, unkoordinierte Bewegung mit teils einschießenden athethoiden Bewegungsimpulsen, ruckartige Reaktiv- und Abwehrbewegungen.
Weitere pathologische Veränderungen:	Klinodaktylie des 5. Fingers, Syndaktylie 2. und 3. Zehe, Hallux valgus, Cubitus varus, kongenitale Ichthyosis.
Labor:	Pelger'sche Kernanomalie.
Genetik:	Rezessivität mit versch. Penetranz pathologischer Anlagen.
Häufigkeit:	3 Geschwister beschrieben.
Diff.Diag:	Amaurotische Idiotiesyndrome 1. Spätinfantile amaurotische Idiotie Dollinger-Bielschowsky, 2. Juvenile amaurotische Idiotie, Vogt-Spielmeyer-Stock, 3. Spast. amaurotische Idiotie (Seitelberger),

4. Komplizierte heredofamiliäre infantile Opticusatrophie (Behr),
5. Sjögren-Larsson-S. (Rud-S.),
6. Graefe-Sjögren-S.,
7. Syndrom von Leber,
8. Fanconi-S.

Literatur: Schmidt 1967

Stellt eine heterogene Gruppe dar!

3.2.2.22. Seckels: Vogelkopfzwergwuchs

Stichwörter:	normale bzw. verlängerte Schwangerschaftsdauer bei konnataler Unterlänge und Untergewicht, prop. Verringerung von Gehirn und Gesichtsschädel, charakteristische Physiognomie.
Statur:	Höhe: Erwachsene: 39 - 42 cm, Neugeborene 27 cm; Gewicht bei Geburt unter 5 Pfund.
Kopf:	hochgradige Mikrozephalie
Gesicht:	fliehende Stirn, fliehende Mund-Kinn Linie, Hypertelorismus und Gesichtsasymmetrie, vorstehende Papageienschnabelnase.
Augen:	erscheinen groß, Epikanthus, Strabismus.
Ohren:	einfach geformt, kein Ohrläppchen.
Mund:	hoher Gaumen bzw. Gaumenspalte, Hypodontie, Schmelzhypoplasie.

Genitalien:	Kryptorchismus, kleiner Penis und Scrotum, kleine Labien.
Skelett:	Craniostenose, Dislokation des Femurkopfes, kurze Finger, Syndaktylie der Zehen, Daumenaplasie, verschiedene Dislokationen, Klumpfuß, Skoliose.
Haut:	Hypotrichose (schütterer Haarwuchs).
Nervensystem:	simplifiziertes, affenähnliches Windungsmuster (Großhirn), relativ intaktes Cerebellum.
Intelligenz:	manche stark retardiert, andere IQ zwischen 70 - 80.
	Pancytopenie wurde beobachtet (Schönenberg: Fanconi!), verzögerte Knochenreifung.
Weitere pathologische Veränderungen:	
	Nierenhypoplasie und -dystopie.
Genetik:	aut. rec. Erbgang; heterogen; Gynäkotropie (15 weibl, 5 männl.)
Häufigkeit:	30 Fälle
Diff. Diag:	Silver Russel-S., Microcephalia vera, Rubinstein Taybi, Cockayne-S., Primordialer Zwergwuchs, Hypophysärer Zwergwuchs, Bloom-S., Hutchinson-Gilford-S.

Beratung: Von weiteren Schwangerschaften ist abzuraten.

Literatur: De la Cruz 1963
Heinisch 1967
Mc. Kusick 1967
Schönenberg 1976
Seckel 1960

Harper-Zwerg

Stichwörter: Vogelkopfzwergwuchs: Untergruppe von Seckel's Bird Headed Dwarfs

Entwicklungsbesonderheit: proport. Zwergwuchs

Augen: Mikrophthalmie, Hypertelorismus, weite, lichtstarre Pupillen, retrolentale Fibroplasie, Strabismus.

Ohren: groß, tiefsitzend.

Nase: schnabelförmig, gebogene Nase.

Mund: Gaumenspalte (weich und harter Gaumen), Mandibulahypoplasie.

Thorax: AP-Durchmesser vergrößert, Verengerung nach oben.

Genitalien: Vaginaanomalie

Gliedmaßen: Ellenbogen werden gebeugt gehalten, Faustschluß mit eingeschlossenem Daumen, Klinodaktylie, Hypoplasie der distalen Phalangen, Bein: Beugung in Hüfte und Knie, mit dorsal flektierten Füßen, Sandalenlücke.

Nervensystem: schwache Reflexe
Intelligenz: schwere psychomotor. Retardierung.
Weitere pathologische Veränderungen:
Röntgen: Rippenhypoplasie, hypoplast. Claviculae, Hüft- und Ellenbogen disloziert, Hypomineralisation des Schädels.
Genetik: aut. rec.
Verwendete Literatur:
Bixler 1974

3.2.2.23. Syndrom des adduzierten Daumens

Stichwörter: Gaumenspalte, Arthrogryposis, Craniostenosis, Mikrozephalie, Dysmyelinisierung.
Kopf: Mikrozephalie (angeb.), ev. Suturenverengung bis -schluß; betonter Hinterkopf.
Gesicht: antimongoloider Lidachsenverlauf, Mikrognathie.
Augen: Ophthalmoplegia, Telecanthus.
Ohren: tiefsitzend und schlecht geformt.
Mund: Gaumenspalte, niedriger Gaumen.
Skelett: Arthrogryposis: gebeugter adduzierter Daumen; milder Torticollis, leichte Skoliose, Pectus excavatum, hypoplast. Metacarpale und Daumenphalangen, Klumpfuß.

Haut:	Hirsutismus
Dermatoglyphen:	radiale Schleife am Hypothenar, Fehlen des ax. Triradius
Neurologie:	Hyperreflexie, leichte Hypotonie, fak. Anfälle, Schluckschwierigkeiten.
Neuropathologie:	bei einem Fall: weitverbreitete Gliaproliferation in Rückenmark und Gehirn, myelinisierungsabhängige Gliosis; Lösung von geformtem Myelin mit Wiederablagerung nach Komplexbildung mit Kalzium. Lipophile Plaques auf der ZNS Oberfläche.
Weitere pathologische Veränderungen:	Systolisches Geräusch, Ventrikel-Septumdefekt, Laryngomalazie.
Genetik:	aut. rec.; möglicherweise noch nicht erkennbare Chromosomenanomalie, beider Eltern heterozygot.
Häufigkeit:	4 Kinder (nichtverändert)
Diff. Diag:	D/E Trisomie, MASA Syndrom (Mental retardation, aplasia, shuffling gait, adducted thumbs), Congenital Clasp Thumb, Arthrogryposis multiplex congenita, Cortical Thumbs, Sex-linked Hydrozephalus.
Literatur:	Christian 1971 Fitch 1975

3.2.2.24. Syndrom mit Augen, Gehirn, Gesichtsmißbildungen

Stichwörter: ZNS-Augen-Mandibula-Bogen-Störung
Entwicklungsbesonderheit: Ernährungsschwierigkeiten und Neigung zu pulmonalen Infekten.
Statur: Minderwuchs
Kopf: Mikrozephalie
Gesicht: mongoloider Lidachsenverlauf, Mandibulahypoplasie (Mikrognathie).
Augen: Mikrocornea, Strabismus, Myopie, Opticusatrophie, Ptosis.
Ohren: präaurikuläre Hautanhangsgebilde
Mund: hoher Gaumen, kariöse Zähne.
Gliedmaßen: Coxa valga, Handkontrakturen.
Nervensystem: Charakt. Haltung, sie schieben sich vorwärts mit Schultern nach vorne gebeugt, fak. choreiforme Bewegungen.
Intelligenz: geistig und psychomotorisch retardiert.
Labor: normale Zytologie; Plasma/Urin-Aminosäurenkonzentration normal.
Genetik: aut. rec.
Verwendete Literatur:
Kaufmann 1971

3.2.2.25. Syndrom mit Phokomelie und fazialen Anomalien

Stichwörter: Phokomelie, Beugedeformitäten, Gesichtsanomalien.

Statur:	Minderwuchs
Kopf:	Mikrozephalie
Gesicht:	flache Oberaugenwülste, nach unten gebogene Brauen, Mikrognathie, hypoplastische Nasenknorpel.
Augen:	fak. Corneatrübung, Mikrophthalmie
Ohren:	fak. hypoplastischer Ohrknorpel
Mund:	Spitzbogengaumen, fak. Lippen- und Gaumenspalte.
Gliedmaßen:	Phokomelie, Arme: a) Hand ist mit der scapula gelenkig verbunden, b) Fehlen von Unterarmknochen, kleiner Humerus, c) Verkürzung des Armes mit humeroradialer Synostose. Bei Radiusaplasie ebenfalls Aplasie des Daumens, bei Ulnaraplasie ebenfalls Fehlen des 5. Fingers. Beine: a) Klumpfuß mit Fehlen der Fibula und gebogener Tibia, b) Fehlen von Tibia und Fibula, c) Artikulation von Femur und Tarsus mit den distalen Femurcondylen als Gewicht tragender Gelenkteil. Beugekontrakturen im Ellenbogen, Hüft- und Kniegelenk. Clavikel und Scapulae klein und mißgebildet.
Haut:	fak. kapilläre Hämangiome fak. feines silber-blondes Haar
Intelligenz:	normal bis geistig retardiert
Genetik:	aut. rec.

Häufigkeit: 6 Fälle
Diff. Diag: Tetraphokomelie mit Spaltbildung, Thalidomide Embryopathie.
Verwendete Literatur:
Herrmann 1969
Holmes 1972

3.2.2.26. Syndrom mit Proteineinschlüssen in mot. Neuronen

Stichwörter: Hyaline, kolloidale zytoplasmatische Einschlüsse in Motoneuronen im Zusammenhang mit Mikrozephalie, Retardierung und Anfällen; eigentümliches Gesicht.
Kopf: Mikrozephalie
Gesicht: tiefsitzender Haaransatz, große Oberaugenwülste.
Augen: Strabismus convergens.
Nase: breite dicke Nase.
Mund: hoher Gaumen, großer Mund.
Stimme: oft Schreianfälle
Nervensystem: Anfallsleiden, grobschlägiger Tremor; Gangbild: gebeugt, schlürfend, plattfüßig, bis spastische Quadriparese. Symm. hyperaktive tiefe Sehnenreflexe; Kloni-Knie- und Fußgelenk.
Weitere pathologische Veränderungen:
Proteineinschlüsse im endoplasmatischen Retikulum der Motoneurone

des Lumbalmarkes und der Hirnnerven: große hyaline blaßrosa (kolloidale) Einschlüsse, umgeben von zusammengedrückter Nissl-Substanz. Besonders im Bereich des N. XII - Kerns. Lumbale Vorderhornzellen: Neuron-Axon-Schwellung und Mikroglia-Büschel. Mikrogliahaufen im Spinalmark und weiße Substanz des Mittelhirns.
Einschlüsse sind ev. Protein.

Labor: EEG: niedrige Amplitude, EMG: normal. Muskelbiopsie: Atrophie, Nervenbiopsie: normal.

Genetik: aut. rec.

Literatur: Norman 1974

3.2.2.27. Taybi-Lindner-Syndrom

Stichwörter: niedriges Geburtsgewicht, Mikrozephalie, Skelettdysplasien.

Entwicklungsbesonderheit: früher Tod; ältestes Kind: 10 Monate.

Statur: Größe und Gewicht reduziert.

Kopf: Mikrozephalie, enge Suturen, kleine vordere Fontanelle bei Geburt.

Gesicht: fliehende Stirn, flacher Nasenrücken, hervorstehende Augen.

Mund: hoher Gaumen

Skelett:	Proportionierte Verkürzung der langen Röhrenknochen, verzögerte Ossificat. der Halswirbelkörper, lumbal normal. Rami pubici nicht ossifiziert; Verkürzung der großen Röhrenknochen, Verkürzung der Metaphysen, Epiphysen an den Knien nicht verknöchert. Alle kurzen Röhrenknochen an Händen und Füßen verkürzt und konkave Endigung; spatenförmig. Kranzförmig klaffende Wirbelkörper. Gelenkdach flach und unregelmässig. Große Zwischenwirbelräume mit relativer Abnahme im vertikalen Durchmesser der Wirbelkörper.
Nervensystem:	schwere $R_e$tardation
Weitere pathologische Veränderungen:	kugelförmiges Hirn, Gyrus-Anomalien, Agenesie des corp. callosum, die Seitenventrikel formen einen großen Hohlraum, in der subkortikalen weissen Substanz findet sich heterotope graue Substanz.
Labor:	Mucopolysaccharid-Ausscheidung im Urin bei einem Geschwister.
Genetik:	autosom. rec., beide Geschlechter betroffen.
Häufigkeit:	2 Fälle
Literatur:	Holmes 1972 Taybi 1967 Thomas 1976

3.2.2.28. Zwergwuchs mit kurzen Extremitäten und Mikrozephalus

Stichwörter: Mikrozephalie, Minderwuchs, kurze Extremitäten, fliehende Stirn, eigentümlich stehender kleiner Zeh.

Entwicklungsbesonderheit: vorzeitige Geburt, Gedeihstörungen, Neigung zu schweren Infekten, Tod innerhalb von 6 Monaten.

Statur: Minderwuchs

Kopf: konn. Mikrozephalus

Gesicht: fliehende Stirn

Gliedmaßen: mässige Verkürzung der Extremitäten, Erweiterung der Costochondralgelenke, Knorpelsäulen der Epiphysen erscheinen kürzer als normal. Wirbelabflachung, re. kleiner Zeh, Ansatz tiefer als normal und nach vorne gebeugt.

Nervensystem: Anfälle

Weitere pathologische Veränderungen: Hirnpathologie: diffuses Fehlen der weissen Substanz mit Hydrozephalus, erweiterte Ventrikel, Agenesie des Corpus callosum, flache hintere Schädelgrube, Schädelbasisanomalien.

Labor: starke leukämische Reaktion (Infekt?)

Genetik: aut. rec.

Diff. Diag: Achondoplasie, Chondrodysplasie, Osteogenesis imperfecta, Chondrodysplasia punctata, dystropher Zwergwuchs.

Verwendete Literatur:

Juberg 1975

3.2.2.29. Dubowitz-Syndrom

Stichwörter:	Intrauterine und postnatale Wachstumsverzögerung, schwere Mikrozephalie, leichte Beeinträchtigung der intellekt. Fähigkeit, Charakt-Physiognomie.
Entwicklungsbesonderheit:	Initiale neurologische Unreife, bemerkenswerte psychomotorische Reifung bis nahe an die Grenze des Normalen.
Statur:	primordialer Zwergwuchs
Kopf:	Mikrozephalie, spärlicher Haarwuchs, Gesichtsasymmetrie, Hypoplasie der Oberaugenwülste, hohe, leicht fliehende Stirn, hohe Nasenwurzel im Stirnniveau, Hypoplasie der seitlichen Augenbrauenpartie, Hypertelorismus, Mikrognathie, Retrognathie.
Augen:	leichte Irisatrophie
Lider:	Blepharophismosis, Ptosis, leichter mongoloider Lidachsenverlauf, Epikanthus
Ohren:	groß, tiefsitzend
Mund:	hoher Gaumen; uvula bifida, (submuköse), Gaumenspalte. Verspätete Zahnung, frühzeitig kariöse Zähne.
Nase:	Verbreiterung der Nasenwurzel und Spitze, nach oben gerichtet.
Genitalien:	Hypospadie, Kryptorchismus.

Haut:	Ekzemähnliche schmetterlingsförmige Hauterscheinungen im Gesicht (Reaktion auf UV). Nicht unterscheidbar von atopic exzema, verbesserte sich spontan. Photosensitive Komponente. Cutis marmorata.
Skelett:	Genu valga, metatarus varus, pes planovalgus, Klinodaktylie, Syndaktylie, allg. Bänderschlaffheit.
Dermatoglyphen:	Hypothenar: distale radiale Schleife, 4. Interdigitalraum, distale Schleife, ulnare Schleife am Finger 1. - 5.; proximaler axialer Triradius, psychomotorische Entwicklung langsamer als normal.
Nervensystem:	spina bifida; Hyperaktivität.
Stimme:	weich, hohe Tonlage in Sprache und Schreien.
Intelligenz und Verhalten:	leicht retardiert Hyperaktivität, Widerspenstigkeit, Scheu.
Labor:	verzögerte Knochenreifung (im Kindesalter), microcytäre, normozytäre oder leicht hypochrome Anämie.
Genetik:	Manifestation nur homozygot., rec. Mutation
Häufigkeit:	14 Fälle
Diff. Diag:	Fetales Alkohol-Syndrom, Bloom-Syndrom, Silver-Russel-S.

Literatur: Borkenstein 1978
Grosse 1971
Opitz 1973
Majewski 1975

3.2.2.30. Fanconi-Anämie

Stichwörter: Pancytopenie, multiple Mißbildungen, Hyperpigmentation, Minderwuchs.
Entwicklungsbesonderheit: Manifestationsalter beim ♂ Geschlecht 6,6 Jahre, beim ♀ Geschlecht 8,8 Jahre. Frühsymptom der Knochenmarksaplasie: Hämatome, Nasenbluten, allg. Blutungsbereitschaft, Blässe, leichte Ermüdbarkeit, Neigung zu Infekten. Frühzeitige biochem. Anomalität. HbF.
Statur: Minderwuchs, Infantilismus
Kopf: Mikrozephalie (51 von 129 : 61 %)
Augen: Strabismus, Mikrophthalmie.
Ohren: Hörstörungen durch Innenohrmißbildungen oder Atresie des Gehörganges, Mißbildungen der Ohrmuscheln.
Genitalien: Hypogenitalismus, beim ♂ Geschlecht: Kryptorchismus.
Gliedmaßen: Bevorzugung der oberen Extremitäten: Hemmungsmißbildung des Nebenstrahls; Radius, Naviculare, Multangulum majus, Metacarpale I, Daumenphalangen.
Haut: Hyperpigmentation in größeren Gelenkfalten und Rumpf, Vitiligo.

Nervensystem: Hyperreflexie
Intelligenz: nicht selten Debilität
Weitere pathologische Veränderungen:
Nierenmißbildung, Herzgeräusche, Knochenmarksveränderungen wie bei erworbener Panmyelopathie, Hyperplasie d. Erythropoese und RHS-System besonders stark ausgeprägt.
Labor: Erys: Makrocytose, Anisozytose, Poikilocytose, vermehrt hämoglobinisiert, Neutropenie, Plättchenfunktionsstörung, Hämolysezeichen, Erhöhung von HbF.
Genetik: autosom. rec. hohe Penetranz; intrafamiliär konstante, sonst variable Expressivität;
Neigung zu Chromosomenbrüchen.
Häufigkeit: 150 Fälle, keine Neger, Androtropie (6 : 4).
Diff. Diag: Thrombozytopenie,
Dyskeratoris congenita,
Bloom-S.
Beratung: von weiteren Schwangerschaften ist abzuraten.
Verwendete Literatur:
Grmyrek 1964 zur Fanconi-Anämie,
Grmyrek 1965,
Holmes 1972
Juhl 1967
Witkowski 1976

3.2.2.31. Pelizaeus-Merzbacher'sche Krankheit

Stichwörter:	Primäre Demyelinisationsdystrophie, Progrediente Erkrankung, motorische Störungen und Kyphoskoliose und Skelettanomalien.
Entwicklung:	Entweder von Geburt an (Typ Seitelberger) oder erst im Laufe der Kindheitsentwicklung (klassischer Typ). Zunächst rasche Symptomentwicklung mit anschließendem langsameren, chronisch progredientem Verlauf.
Statur:	Größe und Gewicht sind unterdurchschnittlich.
Kopf:	oft Mikrozephalie
Augen:	Nystagmus, Spätstadium: Abblassung des N. Opticus.
Wirbelsäule:	Verziehung zur Kyphoskoliose
Gliedmaßen:	Ataxie der Arme, Spastizität der Beine, dann der Arme. Multiple Gelenkkontrakturen.
Nervensystem:	Intentionstremor, Athetosen, Reflexanomalien, Spastik, Hör-, Sehverlust, Maskengesicht, Epilepsie, terminal: Schluckstörungen, Inkontinenz. Ausgeprägter Myelinverlust; charakteristisch sind demyelinisierte Bezirke, die anscheinend intaktes Myelin einschließen. Selektiver Defekt der Oligodentrozyten. Dystrophischer Prozeß nur an Markscheiden des ZNS.
Intelligenz:	teils Intelligenzverminderung

Genetik: Heterogenie, x-chromosomal rec., autosomal rec.
Häufigkeit: ca. 150 Fälle
Diff. Diag: Sudanophile Leukodystrophie, raumfordernde Prozesse, chron. entzündliche Veränderungen.
Beratung: medizinisch-genetische Prophylaxe
Verwendete Literatur:

Holmes 1972
Kamoshita 1977
Koch 1966
Witkowski 1976

3.2.2.32. Klassische Phenylketonurie / Pränatale Phenylalaninvergiftung

Stichwörter: niedriges Geburtsgewicht, Mikrozeph. verzögerte geistige und körperliche Entwicklung, ständig angehobener Phenylalaninspiegel mit normalem Blut-Tyrosin-Spiegel.
Entwicklungsbesonderheit: intrauteriner Wachstumsrückstand 45,8 %; niedriges Geburtsgewicht, Fütterungsschwierigkeiten, häufiges Erbrechen, mangelnde Gewichtszunahme.
Statur: pithekoide Haltung (beim Stehen und Gehen Gelenke leicht gebeugt).
Kopf: 54,2 % der unbehandelten Fälle zeigen Mikrozephalie; PKU: im Verlauf, pränatale Phenylalaninvergiftung: konnatal.

Gesicht:	fak. Hasenscharte; Ptosis
Augen:	Hellblaue Irides, Photophobie, pigmentarmer Fundus. Nystagmus.
Mund:	fak. Gaumenspalte
Abdomen:	Malrotation
Gliedmaßen:	Halbwirbel, Hüftluxation, Skoliose, fak. spina bifida
Haut:	1/3 der Fälle haben Ekzem, Hyperhidrosis, Neigung zu Lichtdermatosen, Haarton ist heller als bei Angehörigen. Hellere Haut als Angehörige.
Dermatoglyphen:	Anhebung des axialen Triradius auf t'
Stimme:	wiederholtes schrilles Schreien
Nervensystem:	EEG - Dominanz niedriger Amplitude, Rigidität, Anfälle, Tetraspastik, Hyperreflexie, Hypertonie der Muskulatur, Knöchel- und Patella Cloni.
Intelligenz:	Psychomotorische Retardation, unbehandelt ist der IQ niedrig, die schwer Retardierten haben kein Sprachvermögen. 5 % sind bei fehlender Behandlung normal.
Weitere pathologische Veränderungen:	
	Herzfehler: Ventrikelseptumdefekt, fehlende Pulmonararterie, Aortenisthmusstenose, hypoplast. Aortenbogen, offener ductus Botalli, Klappendefekte.
Labor:	Screening mit Guthrie Test, Phenistix-Teststreifen
Genetik:	aut. re., leichte Androtropie, ver-

schiedene Manifestationen sind Ausdruck multipler Allelie. Die Symptomatik ist als Störung der Myelinisation durch Phenylalanin oder Abbauprodukte zu sehen einerseits homozygot, durch den angeborenen Stoffwechseldefekt, andererseits bei Heterozygotie durch Überflutung des kindlichen Gehirns pränatal durch das mütterliche Phenylalanin.

Pathogenese: Fehlen oder Mangel der Phenylalaninhydroxylase (Abbau Phenylalanin zu Tyrosin).

Häufigkeit: 1 : 5000, Heterozygote 1 : 50.

Diff. Diag: Gedeihstörungen, Autismus, geistige Retardierung.

Beratung: Bei Kindern mit festgestellter klass. Phenylketonurie kann die Diätbehandlung nach Abschluß der Myelinisierung (etwa im 8. Lebensjahr) schrittweise abgebaut werden, da die Stoffwechselstörung ohne Gefahr in Kauf genommen werden kann. Jedoch bei Schwangerschaft ist das unreife kindliche Gehirn durch die mütterlichen Stoffwechseltoxine in utero gefährdet. Die Diätbehandlung in der Kindheit kann in Vergessenheit geraten sein, deshalb Guthrie Test und Phenistix bei Beginn der Schwangerschaft.

Schwangerschaften bei homozygoten

Merkmalsträgerinnen nur mit Phenylalanin-Mangeldiät. Das Augenmerk der Betroffenen ist auf Adoption zu richten.

Verwendete Literatur:

Boucharlat 1972
Brown 1971
Fanquar 1971
Fisch 1966
Frankenburg 1968
Gandier 1972
Griffin 1973
Hörnchen 1977
Holmes 1972
Hooft 197o
Malamud 1966
de Ménibus 1970
Scheibenreiter 1972
Stevenson 1967
Trouche 1974
Witkowski 1976
Yu 1970

3.2.2.33. Smith-Lemli-Opitz-Syndrom

Stichwörter:	geistige Retardierung, Mikrozephalie, charakt. Aussehen, Gliedmaßen- und Genitalanomalien.
Entwicklungsbesonderheit:	1/3 JUGR, 92 % folgende Gedeih- und Wachstumsstörungen.
Statur:	Minderwuchs, schmale Schultern, kurzer Nacken, evtl. Flügelfell.
Kopf:	Mikrozephalus 92 %
Gesicht:	Mikrognathie, Hypertelorismus, vorstehende Augenpartien, Ptosis, Epikanthus, antimong. Lidachsenverlauf.
Augen:	Katarakt, Strabismus.
Ohren:	tiefsitzende oder nach hinten rotierte Ohren, abnorme Ohrmuschelform.
Nase:	nach oben gebogene Nasenlöcher, kurze Nase, breiter Nasenrücken, Maxillärer Zahndamm: breit.
Mund:	Zahnanomalien, Gaumenspalte, gespaltene Uvula.
Thorax:	weit auseinanderstehende Brustwarzen.
Abdomen:	häufiges Erbrechen während der Kindheit, Pylorusstenose, Rectusdiastase, umbilikale oder inguinale Hernie.
Genitalien:	Hypospadie, kleiner Phallus, hypoplast. oder geteiltes Scrotum, Kryptorchismus, bei weiblichen Patienten

	normales Genitale.
Gliedmaßen:	cutane Syndaktylie der 2. und 3. Zehe, postaxiale Hexodaktylie.
Haut:	sacrale, präanale Grube, kapilläre Hämangiome.
Dermatoglyphen:	Vierfingerfurche, 4 oder weniger ulnare Schleifen mit 5 oder mehr Wirbeln und Bögen.
Stimme:	schrilles Schreien
Nervensystem:	progressive Spastik, Hypotonie, EEG Anomalien, Anfallsleiden.
Intelligenz:	psychomotorisch retardiert, schwere bis hochgradige geistige Retardierung.
Weitere pathologische Veränderungen:	
	milder bis stärkerer Hydrozephalus internus, der einen oder mehr Ventrikel beteiligt bei 1 Patienten; generalisierte oder partielle Hypoplasie des Cerebellum. Angeborener Herzfehler, Hypoplasie beider Nieren, unilat. Nierenarterienhypoplasie, Zystenniere.
Genetik:	autosom. rec., einige Autoren vermuten cytogenetisch nicht erkennbare Chomosomen-Anomalien.
Häufigkeit:	44 Fälle, vorwiegend Knaben, da im weiblichen Geschlecht nicht so leicht diagnostizierbar.
Diff. Diag:	Trisomie 18, Noonan-Syndrom, de Lange-Syndrom.

Beratung: von weiteren Schwangerschaften ist abzuraten.

Verwendete Literatur:

Charanowskis 1971
Deaton 1973
Hoefnagel 1969
Johnson 1975
Judge 1971
Kenis 1967
Nevo 1972
Pinsky 1965
Robinson 1971
Smith 1964
Zucker 1967

3.2.2.34. Beckwith-Wiedemann-Syndrom

Stichwörter:	Omphalozele, Makroglossie, Gigantismus, Hyperplasie, versch. Organe, Hypoglykämie
Entwicklungsbesonderheit:	postnataler Riesenwuchs,
Statur:	Normale Größe, erhöhtes Gewicht
Kopf:	15 von 59 sind mikrozephal
Gesicht:	leichter Exophthalmus
Augen:	leichter Exophthalmus
Ohren:	y-förmige Hautkerbung des fleischigen sehr großen Ohrläppchens.
Mund:	Muskuläre Zungenvergrößerung, Malocclusion, Prognathie
Abdomen:	Omphalozele, Umbilikalhernie, Nieren-, Lebervergrößerung.
Genitalien:	Kryptorchismus, Klitorishypertrophie bzw. Penishypertrophie.
Haut:	Rote Hautfarbe, Naevus flammeus.
Intelligenz:	normal bis leicht retardiert
Weitere pathologische Veränderungen:	Blasen-, Thymus-, Uterushyperplasie, Visceromegalie, Neigung zu Tumoren (Nephroblastom, Gonadoblastom, NNR-Carcinom.
Labor:	Schwere längerdauernde neonatale Hypoglykämie, Hypocalcämie Polycythämie, Accelleration des Knochenalters
Genetik:	evtl. aut. rec. oder aut. dominant mit inkompletter Penetranz und variabler Expressivität.

Häufigkeit:	170 Fälle
Diff.Diag:	Angeborene Hypothyreose, Silver-Russel-Syndrom, Fetopathia diabetica, Pierre Robin.
Beratung:	je nach optimaler medizinischer Betreuung

Verwendete Literatur:

Cohen 1971
Combs 1966
Holmes 1972
Leiber 1973
Mariani 1968
Smith 1964
Witkowski 1976

3.2.2.35. Carpenter-Syndrom

Stichwörter:	Akrozephalopolysyndaktylie
Statur:	Obesitas
Kopf:	Nur die Patienten mit vorzeitiger Verknöcherung aller Suturen haben einen kleinen Kopf.
Gesicht:	flacher Nasenrücken, Mikrognathie
Augen:	Epikanthus, Mikrocornea
Ohren:	tiefsitzende, mißgebildete Ohren
Abdomen:	große abdominelle Hernien
Genitalien:	Hypogenitalismus
Gliedmaßen:	Teilsyndaktylie des 3. und 4. Fingers. Postaxiale Polydaktylie, Polysyndaktylie der Zehen, mediale Abweichung und Verdoppelung der 1.

	oder 2. Zehe. Genu valgum.
Intelligenz:	leicht vermindert
Weitere pathologische Veränderungen:	
	Herzfehler
Genetik:	aut. rec.
Diff. Diag:	1. Laurence-Moon-Syndrom,
	2. Apert-Syndrom,
	3. Noacks-Syndrom,
	4. Mohr-Syndrom.
Verwendete Literatur:	
	Holmes 1972
	Temtamy 1966

3.2.2.36. Chondrodystrophia calcificans congenita

Stichwörter:	Zwergwuchs, diskrete kalkige Verdichtung im hyalinen Knorpel
Statur:	häufig Zwergwuchs
Kopf:	fak. konnatale Mikrozephalie/ Hydrozephalie, Brachyzephalie, fak. Craniosynostosis.
Gesicht:	fak. Mikrognathie
Augen:	Katarakt, Opticusatrophie, fak. Hypertelorismus.
Nase:	Sattelnase, nach oben gerichtete Nasenlöcher.
Mund:	fak. Gaumenspalte, hoher Gaumen.
Abdomen:	fak. Inguinalhernie, Umbilicalhernie.
Genitalien:	fak. Hydrozele

Gliedmaßen:	Kontrakturen der großen Gelenke: Schultern, Ellenbogen, Handgelenk, Hüftgelenk, Knie- und Sprunggelenk; Mikromelie, Brachydaktylie, Rhizomelie (untere Extremität häufiger betroffen; proximaler Anteil häufiger als distaler). Verkürzung der Extremitäten kann ausymmetrisch sein. Fak. Spaltbildung an Wirbelkörpern.
Haut:	Dermatosen: Erytheme; trockene schuppige Haut; seborrhoische Dermatitis; Ichthyote Hyperkeratose; Inkontinentia Pigmenti; Exfoliative Dermatitis; Ichthyosis hystrix.
Labor:	Röntgen: Tüpfelung der Epiphysen. Alle Knochen mit knorpeliger Präformierung können betroffen sein: Enden langer Röhrenknochen wie Humerus, radius, tibia, fibula oder kurze Knochen der Hände und Füße. Aber auch Trachea, Larynx, Patella, Schädel, Wirbelsäule. Histologie: gestörte Epiphysenzellanordnung, Hypervaskularisierung, vermehrtes perivask. Bindegewebe, Zystenbildung innerhalb normal proliferiertem Knorpel, fokale Ossifikationsbezirke innerhalb des epiphysären Knorpels.

Genetik: aut. rec.
Spaltbildung der WS scheint embryonaler Entwicklungsstillstand zugrunde zu liegen, während Epiphysen- und Wachstumsfugenveränderungen in Zusammenhang mit einer Schädigung während der Entwicklung mit folgender Heilung durch Fibrose und Kalzifizierung und Ossifizierung zu sehen ist.
Häufigkeit: 110 Fälle insgesamt
Literatur: Melnick 1965
Visekul 1974

3.2.2.37. Citrullinämie-Syndrom

Entwicklungsbesonderheit: Sie erscheinen für die erste Zeit des Lebens normal, danach Erbrechen, Koma und Anfälle. Führt zu Mikrozephalie und schwerer geistiger Retardierung.
Statur: Gesicht- und Kopfumfang unter 3. Percent. Länge nicht so stark vermindert.
Intelligenz: psychomotorische Retardierung
Labor: Plasma und Urin Citrullinerhöhung
Andere Aminosäuren normal.
Genetik: evtl. aut. rec.
Pathogenese: verminderte Aktivität der Argininbernstein-Säure-Synthestase. Es kommt

zu Ansammlung von Citrullin und nach Eiweißaufnahme zu Hyperammonämie. Sie wirkt toxisch auf ZNS. Sekundäre renale Aminoazidurie.

Häufigkeit: wenige Einzelbeobachtungen

Beratung: Heterozygotentest, früh einsetzende Diät, Wiederholungsrisiko 25 %.

Literatur: Bergsma 1973
Bickel 1964
Morrow 1967
Witkowski 1976

3.2.2.38. COFS-Syndrom

Stichwörter: "Cerebro-okulo-facio-Skleletal", Mißbildungskomplex.

Entwicklungsbesonderheit: ausgeprägte Gedeihstörungen; schwere Entwicklungsverzögerung, Tod an Infekten des Respirationstraktes innerhalb der ersten 3 Jahre.

Kopf: Mikrozephalie, niedrige fliehende Stirn, Craniostenose.

Gesicht: prominente Nasenwurzel, Mikrognathie.

Augen: Mikrophthalmie, Cataract, Blepharophimosis.

Ohren: groß, anormal, gebogen.

Mund: hoher Gaumen, Retrognathie.

Thorax: weit auseinanderstehende Brustwarzen

Gliedmaßen: Kamptodaktylie, Arthrogryposis, Coxa valga, Kyphosis, Skoliosis, kurze Beine, Proxoposition des Daumens.

Dermatoglyphen: Vierfingerfurche, zusätzliche Beugefalte 3/4 Finger bds.

Nervensystem: Mikrogyrie des Frontallappens, Corpus callosum. Aplasie, Hypoplasie der oberen temporalen Gyri, hypoplastisch;
auch Hippocampus, Tractus opticus und Chiasma;
Nucleus dentatus. Hypotonie.

Weitere pathologische Veränderungen:
Vitium cordis, Nierenmißbildungen, generalisierte Osteoporose.

Labor: Mease schlägt Muskelbiopsie vor, um die Basis des zu Grunde liegenden Defektes näher zu beleuchten.

Genetik: aut. rec.

Diff. Diag: Potter-Syndrom,
Cockayne-Syndrom.

Verwendete Literatur:

Lowry 1971
Lurie 1976
Pena 1974
Preus 1974
Mease 1977

3.2.2.39. Cutis Verticis Gyrata

Stichwörter:	Furchung und Verschiebung der Haut
Entwicklungsbesonderheit:	Entwicklung des Hautleidens nicht vor der Pubertät, meist Männer.
Kopf:	Nicht alle mit Cutis vert. gyrata Erkrankten sind mikrozephal, aber häufig, wenn noch schwere geistige Behinderung vorhanden ist. Aspekt: Furchung und Verdickung der Haut, vor allem im Bereich des behaarten Kopfes:
Augen:	Nystagmus, Strabismus, Keratokonus, Katarakt.
Gliedmaßen und Skelett:	Gelenkskontrakturen, Muskelatrophie, Skoliose.
Neurologie:	epileptische Anfälle, spastische Diplegie, Tetraplegie.
Intelligenz:	Idiotie
Genetik:	aut. rec., verstärkte Abortneigung bei weiblichen Feten.
Verwendete Literatur:	Berg 1962 Koch 1967 Witkowski 1976

3.2.2.4o. Glykogen-Synthetase-Mangel

Entwicklungsbesonderheit: Lethargie, Somnolenz, Koma, Krämpfe, Schweißausbrüche, verzögerte motorische Entwicklung

Kopf: Mikrozephalie

Abdomen: Hepatomegalie, Eingeweide-Verfettung

Intelligenz: geistige Retardierung

Weitere pathologische Veränderungen: Tachykardie

Labor: Patienten haben sehr wenig oder keine Glykogendepots und es kann nicht die Menge Glucose von der Leber ins Blut abgegeben werden, wie sie peripher benötigt wird. Die Gluconeogenese ist ebenfalls gestört. Folglich Glykogenmangel in Leber, Skelettmuskel, Nieren, Nebennieren. In diesen Organen ausgeprägter Mangel an Glykogen, Synthetase und Phosphorylase. Der Blut-Glucose-Spiegel ist erniedrigt. Metabolische Azidose.

Genetik: evtl. aut. rec.
Wiederholungsrisiko 25 %,
sehr seltenes Auftreten.

Literatur: Lewis 1963
Parr 1965

3.2.2.41. HMC-Syndrom

Stichwörter: Hypertelorismus, Mikrotie, "cleft"

Statur:	Höhe und Gewicht unter 3. Percentile.
Kopf:	konnatale Mikrozephalie
Gesicht:	Lippen-, Gaumen- und Nasenspalte, Mandibulahypoplasie, orbitaler Hypertelorismus.
Augen:	fak. Myopie.
Ohren:	Gehörgangsatresie, Mikrotie, Tragusaplasie, part. Taubheit.
Mund:	Lippen-, Gaumenspalte, weiter Kieferwinkel.
Nase:	breite Nasenwurzel, bis zu einem gewissen Grad gespaltene Nase.
Gliedmaßen:	Thenarhypoplasie, Syndaktylie der 2. und 3. Zehe, Verkürzung des 5. Fingerstrahles, leichte Deformation der Wirbelsäule.
Genetik:	aut. rec.
Nervensystem:	psychomotorische Retardierung
Weitere pathologische Veränderungen:	Nierenektopie, angeborener Herzfehler, Hörstörungen.
Diff. Diag:	Greig-Syndrom, De Myer-Syndrom, Oto-palato-digitales-Syndrom, Crouzon-Syndrom,

Pseudo-Crouzon-Syndrom,
Juberg-Hayward-Syndrom.

Verwendete Literatur:

Bixler 1969
Leiber-Olbrich 1973
Schweckendiek 1976

3.2.2.42. Hyperammonämie-Syndrom

Stichwörter: chronische ammonial Intoxikation, geistige Retardierung, cerebrale Degeneration.

Entwicklungsbesonderheit: erste Lebenswochen oder erstes Lebensjahr: Übelkeit, Brechattacken, Unruhe, Schreien gefolgt von Hypotonie, Lethargie und Stupor.

Kopf: sich entwickelnde Mikrozephalie Stirnhöcker, bitemporale Einziehungen.

Augen: Fundus und Nervus Opticus normal.

Abdomen: Hepatomegalie

Gliedmaßen: konische Form der distalen Phalangen.

Nervensystem: Hyperreflexie und zerebrale Krämpfe, Progredienz; Ataxie, Komazustände.

Intelligenz: motorische und soziale Entwicklung verzögert, hochgradiger Schwachsinn.

Labor: Gehäuft ketoazidotische Zustände schweren Ausmasses, Pneumenzephalogramm, cortikale Atrophie, Cerebro-

malazie; Echo: milder Hydrozephalus: EEG normal. Verminderung der Ornithintranskarbamylase oder Leber Carbamyl-Phosphat-Syntetase. Ammoniakgehalt im Blut stark erhöht. Normaler Blut-Lysin-Gehalt.

Genetik: evtl. aut. rec. Enzym-Fehler.

Häufigkeit: sehr selten

Beratung: von weiteren Schwangerschaften ist abzuraten. Proteinarme Diät günstiger Effekt.

Verwendete Literatur:

Berenberg 1971
Bergsma 1973
Russel 1962
Witkowski 1976

3.2.2.43. Nicht ketotische Form der Hyperglyzinämie

Entwicklungsbesonderheit: Beginn in den ersten Lebenstagen bis in den ersten 6 Wochen mit Lethargie und Krämpfen.

Kopf: fak. Mikrozephalie (2)

Nervensystem: Hypertonie/ Hyperreflexie; Hypotonie/ Hyperreflexie, Opistotonus, Porenzephalie und Ventrikelerweiterung.

Labor: Plasma-Glycin-Konzentration deutlich erhöht
(Hyperglycinämie und -urie);
Es fehlt das Enzym, das die Spaltung

von Glycin in CO_2, NH_3 und Hydroxymethyltetrahydrofolsäure katalysiert.

Genetik: evtl. aut. rec.

Häufigkeit: sehr selten,
Wiederholungsrisiko 25 %.

Verwendete Literatur:
Bergsma 1973
Ziter 1968

3.2.2.44. Juberg-Hayward-Syndrom

Stichwörter: Gaumenspalte, hypoplastischer Daumen, dislozierter verkürzter Radius, Syndaktyliezehen, Kombination von Mißbildungen im Mund, Schädel und Fingerbereich.

Entwicklungsbesonderheit: niedriges Geburtsgewicht.

Statur: Minderwuchs und Untergewicht alles unter 3. Percentile.

Kopf: Mikrozephalie

Gesicht: Epicanthus, Hypertelorismus, Nase: breiter Nasenrücken, breite, plumpe Nasenspitze, leichter Ohrmuscheltiefstand.

Mund: Lippen-, Kieferspalte, meist doppelseitig, Verringerung der Anzahl der Zähne.

Gliedmaßen: Daumen: (unterentwickelt) Hypoplasie; proximaler Ansatz; mangelnde Beugefunktion des Interphalangealgelenkes.

Proximal verlagerter, verkürzter Radius; möglicherweise auch Ulna, mangelnde Streckbarkeit im Ellenbogengelenk. Klinodaktylie der 4. Zehe nach medial; Zygodaktylie. Röntgen: Verkürzung des Metacarpale I bds., Pronation und Supination erschwert möglich.

Weitere pathologische Veränderungen: Senkniere, Neigung zu pulmonalen Infekten.

Intelligenz: leicht retardiert

Genetik: Wahrscheinlich aut. rec. mit variabler Penetranz; Ausprägung beim weiblichen Geschlecht geringer, Alter der Kindesväter ungewöhnlich hoch.

Diff. Diag: HMC-Syndrom, Pterygium Syndrom, Oral-facial-digital-Syndrom.

Literatur: Holmes 1972
Juberg 1969
Leiber-Olbrich 1973
Mc Kusick 1971

3.2.2.45. Lissencephalie

Stichwörter: Mikrozephalie, früher Anfallsbeginn, schwere motorische Retardierung, de-

	zerebrierte Stellung, rezidiv. Infekte, Tod vor dem 2. Lebensjahr.
Entwicklungsbesonderheit:	Poly-Hydramnion, oft Aphoe und schwache Atmund, schwere Fütterungsschwierigkeiten.
Statur:	verzögertes Wachstum.
Kopf:	Mikrozephalie, frontal und okzipital prominent, temporal eingezogen.
Gesicht:	leicht aufwärts gebogene Nasenlöcher, leicht aufwärts gebogene Brauenform, Hypertelorismus, Mikrognathie.
Augen:	Trübung der Cornea im Limbusbereich.
Ohren:	tiefsitzend, nach hinten rotiert, unvollständig oder abnorme Lelixentwicklung.
Thorax:	Atelektasen.
Abdomen:	Leber und Milz tastbar, inguinale Hernie.
Genitalien:	nicht deszendierte Hoden, bei ♀ kleine perineale Grube.
Gliedmaßen:	Polydaktylie, Kamptodaktylie.
Haut:	evtl. Hirsutismus, fak. schwerer Ikterus.
Dermatoglyphen:	Hautleisten sind hypoplastisch, Vierfingerfurche.
Stimme:	schwaches Schreien
Nervensystem:	zu Geburt Hypotonie, die in Hypertonie übergeht, mit folgenden Anfällen

vom 1. Lebensjahr; kaum Reaktion auf äußere Reize, Zeichen für Dezerebration.

Intelligenz: keine psychomotorische Entwicklung, sie nehmen eine dezerebrierte Stellung ein, EEG-Veränderungen.

Weitere pathologische Veränderungen:
glatte Gehirnoberfläche, keine oder kaum Gyri und Sulci, Heterotopien, weite Ventrikel, rezidivierende Infekte, Tod vor dem 2. Lebensjahr. Angeborener Herzfehler, Agenesie einer Niere, Duodenalatresie.

Genetik: evtl. aut. rec. für Geschwisterfälle; klinisch und genetisch heterogen.

Häufigkeit: sehr selten

Diff. Diag: Cerebrohepatorenales Syndrom, SLO.

Beratung: Wiederholungsrisiko für Geschwisterschaft bei sporadischen Fällen 1 : 50, bei mehr als einem Merkmalsträger 1 : 4, bei Konsanguität der Eltern 1 : 4.

Benutzte Literatur:
Daube 1966
Dieker 1969
Holmes 1972
Miller 1963
Witkowski 1976

3.2.2.46. Marinesco-Sjögren-Syndrom

Stichwörter:	körperliche und geistige Retardierung, cerebellare Ataxie, Katarakt.
Statur:	Minderwuchs
Kopf:	von 50 haben 7 Mikrozephalie (35 %). Die Kopfumfänge tendieren dazu, kleiner als normal zu sein.
Augen:	Cataracta congenita zonularis. Strabismus, Nystagmus (rotatorischer und horizontaler) Aniridie bzw. Irishypoplasie.
Genitalien:	Menarche spät.
Gliedmaßen/ Skelett:	Klumpfuß, milde progressive Muskelschwäche, Kyphose.
Haut:	Haare spärlich, kurz, fein (Lanugo).
Nervensystem:	Cerebellare Ataxie, anormal lebhafte tiefe Sehnenreflexe, fehlender Bauchdeckenreflex, Epilepsie.
Intelligenz:	leicht bis mittelmässig verringert, gestörte Sprachentwicklung.
Weitere pathologische Veränderungen:	Rindenatrophie im Cerebellum.
Genetik:	aut. rec.
Häufigkeit:	selten; 70 Fälle in 40 Familien. Lebenserwartung scheint nicht wesentlich verringert zu sein, sind aber älter schwer behindert.

Prognose:	Sjögrens Patient starb mit 68 Jahren.
Diff. Diag:	Stargardt-Syndrom, Hallermann-Syndrom, Sjögren-Syndrom.
Beratung:	med.-genetische Prophylaxe.
Literatur:	Holmes 1972 Mahlondji 1975 Norwood 1964 Obal 1966 Ron 1971 Witkowski 1976

3.2.2.47. Metachromatische Leukodystrophie

Entwicklung:	Erkrankung a) kongenital, b) 1. - 4. Lebensjahr, c) 6. - 10. Lebensjahr, d) postpubertärer Beginn mit Haltungs- und Gehstörungen, Sprachstörungen, schließlich Unfähigkeit zu sitzen. Areflexie und Hypotonie deuten auf Beteiligung des peripheren Nervensystems, spastische Symptome auf Pyramidenbahnläsion. Folgend Anfälle, Sprach-, Hör-, Schluckstörungen, Apathie, progrediente Demenz, Enthirnungsstarre. Es sind Fälle mit Mikrozephalie beschrieben (Jervis).

Labor:	Nachweis metachromatischer Substanzen im Urinsediment, Ablagerungen auch in Zahnpulpa, Rectumnerven, hier diagnostische Nervenbiopsie möglich. Diagnose auch aus Serum (Beratis) oder Amniozentesematerial (Stanbury) möglich.
Ätio/ Pathogenese:	Gendefekt, der sich in der verminderten Aktivität der lysosomalen Arylsulfatase A manifestiert. Folglich Störung des Zerebrosidstoffwechsels, Insuffizienz der Oligodentriten, Zerfall der Markscheiden in ZNS und peripheren Nerven und Speicherung von metachromatischem Zerebrosidsulfat.
Genetik:	aut. rec.; häufigere Manifestation im männlichen Geschlecht bei Krankheitsbeginn zwischen 1. und 10. Lebensjahr. Evtl. auch X-chromosomal. (bei Beginn postpubertär).
Häufigkeit:	150 Fälle
Diff. Diag:	Tay-Sachs. Defektzustände nach frühkindlichen Hirnschäden. Schilder Krankheit (entzündliche Form der diffusen Sklerosen)

Beratung: Heterozygotie für MLD kann zuverlässig durch verfeinerte Meßmethoden der Arylsulfatase A-Aktivität festgestellt werden, pränatal ist die Diagnose aus Amniozentesematerial möglich. Da keine effektive Therapie bekannt ist, sollte bei sicherer Diagnose eine Schwangerschaftsunterbrechung erfolgen.

Literatur:
Beratis 1973
Erbslöh 1974
Jervis 1953
Koch 1966
Witkowski 1974
Stanbury 1978

3.2.2.48. Enzymopathisches Methämoglobinämie-Syndrom

Stichwörter: Persistierende Zyanose

Entwicklungsbesonderheit: Persistierende Zyanose, die im Säuglingsalter zu lebensbedrohlichen Zuständen führen kann. Ernährungsschwierigkeiten wegen heftigen Erbrechens. Es sind Fälle beschrieben mit normalem Entwicklungsverlauf und normaler Intelligenz nach Therapie.

Statur: Längenwachstum verzögert.

Kopf:	fak. Mikrozephalie, verzögerte Synostose mit Offenbleiben der großen Fontanelle.
Augen:	Strabismus.
Gliedmaßen:	fak. kongenitale Hüftgelenksluxation.
Nervensystem:	bei den mikrozephalen Gehirnen waren die Gyri klein, Gyri und Sulci abgeflacht, Neuronenzahl verringert, verzögerte Myelinisierung, vermehrte kapilläre Vaskularisierung des Cortex, Plex. chorioideus nicht pigmentiert. Ausgeprägte Degeneration der Kleinhirnrinde, mit Verlust nahezu aller Purkinje- Zellen, Ventrikelerweiterung, Anfallsleiden.
Intelligenz:	kann normal sein, mikrozephale schwer retardiert.
Weitere pathologische Veränderungen:	keine kardiovask. Anomalien, fak. Hufeisenniere mit Doppelureter.
Genetik:	1 : 500 000 bis 1 Mill.
Diff. Diag:	erworbene Methämoglobinämie, hämoglobinopathische Methämoglobinämie, Vitium cordis.
Beratung:	Heterozygotentest durch Diaphorase oder NADH-Bestimmung.

Verwendete Literatur:

Jaffé 1966
Witkowski 1976

3.2.2.49. Orthochromatische Leukodystrophie, Mikrozephalie und Striae-cerebellare Verkalkungen

Stichwörter: Mikrozephalie, symmetrische zerebrale Verkalkungen, fleckförmige Demyelinisierung der weißen Substanz.

Entwicklungsbesonderheit: nach einigen Wochen post partum Auftreten von Krampfanfällen; retardierte Entwicklung. Später Entwicklungsrückgang; Vergreisung. Beginn der Erkrankung frühes Kindesalter bis Pubertät.

Kopf: Mikrozephalie

Augen: Visuseinschränkung, Fundus normal.

Abdomen: generalisierte Mikrosplanchnie

Genitalien: präpubertäre Größe

Skelett: Kyphoskoliose

Nervensystem: Armtremor, spastische Paraparese. EEG: diffuse generalisierte organische Veränderungen, Luftenzephalographie: Hydrozephalus; Hirnatrophie, epileptische Anfälle.

Intelligenz: Oligophrenie, Demenz.

Pathologische Veränderungen: ZNS: Leptomeningen getrübt und im Bereich der Basalzisternen verdickt. Starke Erweiterung des Ventrikelsystems. Schrumpfen der weissen Substanz der zerebralen Hemisphären; cerebellum und Hirnstamm; fleckiger dikontinuierlicher Demyelinisierungstyp der weißen Substanz;

Myelininseln neben myelinverarmten Bezirken. Basalganglien zeigen stärkere diffuse Demyelinisierung, gleichzeitig leichte fibröse Gliose, kleine Mengen sudanophiler Lipidsubstanzen; gut erhaltene Axenzylinder. Verkalkungen der Kapillaren und kleineren Blutgefäße im Putamen und Cerebellum, stärkere Pigmentierung Globus Pallidus-Bereich und rote Zone der Substantia nigra.

Labor: chemisch: erhebliche Verarmung an Myelinlipiden, Anreicherung an Cholesterol-Estern.

Genetik: aut. rec.

Literatur: Erbslöh 1974
Koch 1966
Norman 1966

3.2.2.50. Neuronale Ceroidlipofuscinosis, infantile Form

Stichwörter: Neurolipidose, neuronale Ceroidlipofuscinose, Fettsäure-Störung, ammaurotische Idiotie.

Entwicklungsbesonderheit: normale bis fast normale Entwicklung im 1. Lebensjahr, darauffolgend Entwicklungsstopp und -rückgang, Verlust der Sprache, Dezerebration innerhalb von 1 - 3 Jahren.

Kopf: Mikrozephalie

Augen: Retinale Dystrophie mit generalisierter Hypopigmentation des gesamten Fundus.

Nervensystem: 1. neurologische Zeichen sind Ataxie und Hypotonus, gefolgt von spastischen Zeichen der unteren Extremitäten, Myocloni.
final: komplette Beugespastik und Erblindung.

Weitere pathologische Veränderungen:
Hirnatrophie mit komplettem Verlust der cerebralen und cerebellaren kortikalen Neuronen und massiver Destruktion der Basalganglien und des Thalamus. An den Stellen, wo die Neuronen-Destruktion fortschreitet, finden sich Markophagen und astrozytäre Reaktionen der grauen Substanz. Die verbliebenen Neuronen weisen osmiophile granuläre Haufen in ihrem Zytoplasma auf ≙ Lipofuscin. EEG verändert sich in 1 1/2 - 3 Jahren von normal zu fast isoelektrischem Kurvenverlauf.

Labor: schwere Verringerung der Sialidase-Aktivität. Vielleicht kann die Untersuchung der Fettsäurezusammensetzung des Serumlecithins (Archidonsäure erhöht) dazu beitragen, die Diagnose zu Lebzeiten zu stellen und möglicherweise dazu beitragen, Heterozygote aufzudecken.

Häufigkeit:	ca. 50 Fälle
Diff. Diag:	spätinfantiler Typ der Ceroidlipofuscinose
Verwendete Literatur:	
	Hagberg 1974
	Santavuori 1973

3.2.2.51. Pinsky-(di) George-Harley-Baird-Syndrom

Stichwörter:	Mikrophthalmus, Hornhauttrübung, geistige Retardierung, spastische Diplegie.
Kopf:	Mikrozephalus, Hydrozephalus.
Gesicht:	Hypertelorismus, antomongoloider Lidachsenverlauf.
Augen:	Mikrophthalmie, diffuse Hornhauttrübung, schlitzförmige Iris, Pupillenektopie, Linsenverlagerung, hinterer Arcus lipoides ju venilis, Nystagmus, Strabismus, Hypermetropie, Pigmentaplasie des N. opticus.
Ohren:	tiefangesetzte Ohrmuscheln, enge Gehörgänge.
Nase:	flacher breiter Nasenrücken.
Mund:	fak. Lippen-Kiefer-Gaumenspalte.
Skelett:	Kyphoskoliose
Nervensystem:	spastische Tetraplegie, opisthotone Streckhaltung.
Intelligenz:	schwerer geistiger und körperlicher Entwicklungsrückstand.

Labor:	EEG: Spikes und Waves-Muster; bei Balci Glycinurie.
Genetik:	evtl.aut. rec.; kein sicherer Erbmodus bekannt.
Diff. Diag:	Edwards-Syndrom, Iridodentales-Syndrom, Pätau-Syndrom, Peters-Syndrom, Reese-Syndrom, Cross-Mc.Kusick-Breen'-Syndrom, Sjögren-Larsson-Syndrom, Denys-Corbeel-Syndrom, (De) Barsy-Moens-Dierchx-Syndrom, Mietens-Weber-Syndrom, Mc. Cance-Syndrom, Toxoplasmose, Zytomegalie, Röteln, Syphilis, Chromosom 13 Trisomie, Hyperglycinämie (nicht ketotische).

Verwendete Literatur:

Balci 1973
Leiber 1973
Pinski 1965

3.2.2.52. v. Graefe-Sjögren-Syndrom

Stichwörter:	Retinopathia pigmentosa, Labyrinthschwerhörigkeit, Oligophrenie, spinozerebellare Ataxie.
Entwicklungsbesonderheit:	Erstmanifestation im Kindesalter. Nachtblindheit, allmähliche Gesichtsfeldeineingung, häufig Erblindung.
Kopf:	fak. Mikrozephalie
Augen:	Cataracta complicata, vestibulärer Nystagmus, Retinis pigmentosa
Ohren:	Labyrinthschwerhöigkeit
Gliedmaßen:	fak. Klumpfuß, fak. Kyphose
Nervensystem:	vestibulärer Nystagmus, vestibulozerebellare Ataxie
Intelligenz:	Oligophrenie, schizoide Psychopathie
Genetik:	aut. rec.
Diff. Diag:	Marinesco-Sjögren, Sjögren-Larsson, Usher-S., Gregg-Syndrom, Laurence-Moon-, Bardet-, Biedl-Syndrom,
Beratung:	Heterozygoten-Nachweis.

Verwendete Literatur:

Obal Syndrome 1966
Schmidt 1967
Witkowski 1976

3.2.2.53. Westphal-Wilson'sche Pseudosklerose

Hepatozerebrale Degeneration (Wilson Typ)

Stichwörter:	rezidiv. Ikterus; Übergang in grobknotige Leberzirrhose mit renaler Aminoazidurie und prog. spong. Dystrophie der Putamina.
Entwicklungsbesonderheit:	Beginn 2. Lebensjahr oder schon Kindheit Frühsymptome: Sprechstörungen, Koordinationsstörungen (Veränderungen des Schriftbildes).
Aspekt:	Hepatischer Habitus
Kopf:	fak. Mikrozephalie
Gesicht:	mimische Starre
Augen:	Kayser-Fleischer-Kornealring (grünbraun).
Mund:	vermehrter Speichelfluß
Abdomen:	Hepatosplenomegalie, Ascites.
Gliedmaßen:	Muskelrigidität
Haut:	Ikterus, Spider Naevi, Hyperpigmentation.
Sprache:	dysarthrische, langsam stockende Sprache.
Nervensystem:	Intentionstremor, Hyperkinesen, Sprachstörungen, Nystagmus, komplexes extrapyramid. Störungsbild.
Weitere pathologische Veränderungen:	spong. Zerfallprozeß ausgehend von Putamina, weitgehende Verschonung

der Nervenzellen, überschießende Gefäßproliferation, Bildung mit symmetrischer Lückenfelder, herdförmige Abweichungen und Höhlenbildungen, lebhafte Wucherung atypischer Gliazellen. Ablagerung des albumingebundenen Kupfers in Leber, Niere, Gehirn.

Intelligenz: mehr oder weniger deutlich fortschreitender Schwachsinn.

Labor: Kupferausscheidung im Harn erhöht, in Nieren gespeichert, Tubulusfunktionsstörung mit folgender Aminoazidurie.

Genetik: aut. rec.

Pathogenese: Mangel an Trägerprotein des Serumkupfers, Zäruloplasmin.

Häufigkeit: 1,9 bis 6,8 : 100 000 in Japan; jedoch weltweit.

Beratung: Penicillaminbehandlung läßt asymptomatische Träger der Stoffwechselanomalie symptomfrei.

Verwendete Literatur:

Bothmann-Rolf 1963
Bichel 1967
Erbslöh 1974
Witkowski 1976

3.2.2.54. Xeroderma Pigmentosum Typ de Sanctis und Cacchione

Stichwörter:	Photosensibilität, Photophobie, frühzeitige Entwicklung von Hautkrebs, Xeroderma pigmentosum, ZNS-Erscheinungen und Hypogonadismus.
Statur:	Minderwuchs
Kopf:	bei schwerer Manifestation: Mikrozephalie.
Augen:	Bei Sonnenexposition: Hornhautulzera und Iritis. Ektropion oder Endropion in fortgeschrittenem Stadium.
Haut:	Conjunctivitis, Symblepharon. Initial Erytheme nach Sonnenbestrahlung, kleine sommersprossenähnliche hyperpigmentierte Läsionen, die sich bei weiterer Sonnenbestrahlung verstärken und vergrößern, später Atrophien und Degeneration. Teleangiektasien und Angiome. Neigung zur malignen Entartung.
Genitalien:	Hypogonadismus (testes), ♀ Menstruationsstörungen.
Nervensystem:	Sprachstörungen, Anfälle, Areflexie, cerebellare Ataxie, Taubheit, spast. Lähmungen.
Intelligenz:	Oligophrenie unterschiedlicher Schweregrade.

Labor: In einigen Fällen wurden Porphyrine im Urin gefunden, auch Störungen im Kupfer- und Gluthationmetabolismus.
Genetik: aut. rec. Erbgang.
Erhöhte mütterliche Abortrate in Vorgeschichte.
Häufigkeit: 30 Fälle
Diff. Diag: Bloom-Syndrom
Beratung: von weiteren Schwangerschaften ist abzuraten. Pränatale Diagnostik möglich (Inkubation von Amnionzellen mit Bromuridin und nachfolgende Bestrahlung.
(Regan et al. 1971).
Literatur: Afifi 1971
Friedman 1973
Reed 1965
Regan 1971

3.2.2.55. Rothmund-Thomsen-Syndrom

Stichwörter: Katarakt und Hauterscheinungen
Entwicklungsbesonderheit: Erstmanifestation der Hauterscheinungen (Atrophie, Pigmentanomalie, Teleangiektasie) im 1. Lebensjahr. Ergrauen und Ausfallen des Haares, frühzeitige Arteriosklerose; leicht verminderte Lebenserwartung.

Statur:	Minderwuchs
Kopf:	Verschiedene Patienten mit Mikrozephalie beschrieben.
Gesicht:	spärliche Brauen und Wimpern bzw. gänzliches Fehlen, breiter Nasenrücken.
Augen:	Im Kindesalter auftretende Cataracta dermatogenes, selten Keratitis oder bandförmige Hornhautdegeneration.
Mund:	Störungen der Zahnentwicklung wie Mikrodontie, Fehlbildung, Fehlstellung.
Skelett:	Skoliose
Extremitäten:	Nageldystrophie, verkürzte Extremitäten oder asymmetrisch verkürzte Endphalangen, Syndaktylie, Oligodaktylie, Fehlen der Metacarpalknochen; rudimentäre Anlage von Radius und Ulna, Beckendeformitäten.
Genitalien:	Hodenhypoplasie, Hypogonadismus, Kryptorchismus. Sek. Geschlechtsmerkmale wenig ausgeprägt.
Haut:	Beginn: diff. hellrosa oder Rotfärbung der Wangen. Darauf fleckige netzartige Veränderungen mit Ausläufern, Marmorisierung. Beginn Gesicht, weitere Ausbreitung zu den Ohren auf Gesäß und Extremitäten und

dann zu den übrigen Körperteilen. Im weiteren Verlauf Auftreten von Striae und Teleangiektasien; braune Pigmentation oder Depigmentierung. Blasenbildung bei Sonnenexposition. Hautveränderungen nehmen in späteren Lebensjahren nicht mehr zu; außerdem Haarausfall, vorzeitiges Ergrauen der Haare, Nageldystrophie.

Intelligenz: Subnormalität ist beschrieben.

Histopathologie: Hyperkeratosis, Atrophie der Epidermis. Bezirke vermehrter oder verminderter Pigmentierung.

Häufigkeit: 80 Fälle

Genetik: aut. rec. Gynäkotropie 2 : 1, herabgesetzte Penetranz beim männlichen Geschlecht.

Beratung: geleg. auftretender Minderwuchs ist kein Anhalt für Heterozygotie; med. Betreuung.

Diff. Diag: Xeroderma pigmentosum,
Cockayne-Syndrom,
Atopisches Ekzem,
Dyskeratosis congenita,
Porphyrie, erythropoetische.

Verwendete Literatur:

Obal 1966
Holmes 1972
Witkowski 1976

3.2.2.56. Sjögren-Larsson-Syndrom

Stichwörter:	Erythrodermatische Ichthyosis, Schwachsinn, Di- oder Tetraspastik.
Entwicklungsbesonderheit:	Erstmanifestation des Leidens im 1. Lebensjahr, später neurolog. psychiatr. Störungen mit Demyelinisierung und Degeneration im ZNS.
Statur:	Minderwuchs
Kopf:	selten Mikrozephalie
Augen:	Pigmentveränderungen im Maculabereich. Fleckförmige glänzende Bezirke, Maculadegeneration.
Genitalien:	alle Patienten sind zeugungsunfähig.
Gliedmaßen/ Skelett:	Kyphose der BWS, Kontrakturen der Hüft- und Kniegelenke, Talipes equinus, Zehengang.
Haut:	Ichthyosie Erythrodermie ohne spezifische Verteilung. rauhe und dicke Haut.
Nervensystem:	Di- oder Tetraplegie, Sprachdefekte, Epilepsie, tonische klonische Krämpfe.
Intelligenz:	Oligophrenie
Labor:	Aminoazidurie in 2 Fällen
Genetik:	aut. rec.
Häufigkeit:	111 publizierte Fälle bis 1974
Diff. Diag:	Rud-Syndrom, Refsum-Syndrom, Hartnup-Syndrom, Maple-Sirup K.

Verwendete Literatur:

Braun 1970
Theile 1974
Witkowski 1976

3.2.2.57. Infantile progressive spinale Muskelatrophie

Stichwörter: langsam progrediente Muskelatrophie
Entwicklungsbesonderheit: Muskelschwäche, Manifestation bei Geburt oder ersten Lebensjahre.
Kopf: Mikrozephalie atypisch,
weitere körperliche Untersuchung weitgehend unauffällig.
Gliedmaßen: von den unteren Extremitäten (proximaler Muskelanteil); aufsteigende Muskelatrophie, generalisierend, führt zu Bewegungsarmut, Atemsuffizienz und Folgeerscheinungen.
Nervensystem: tiefe Sehnenreflexe sind abgeschwächt oder fehlen.
Intelligenz: geistige Retardierung ist atypisch (jedoch bei den mikrozephalen vorhanden).
Weitere pathologische Veränderungen:
Muskelbiopsie und EMG: Neuropathie,
Nervenleitgeschwindigkeit normal.

Labor:	Serum-Kreatin-Phosphokinase erhöht.
Genetik:	entweder dominant oder aut. rec., Erbmodus unklar; Atrophie der motorischen spinalen Vorderhornzellen, die sek. zu Muskeldegeneration führt.
Diff. Diag:	muskuläre Dystrophie, kongenitale Hypotonie, andere Myopathien.

Verwendete Literatur:

Spiro 1967

3.2.3. X-chromosomale Syndrome mit Mikrozephalie (III)

▷ obligat

Börjeson-Forssmann-Lehmann-Syndrom	Mikrozephalia vera	Mikrozephalie mit spast. Tetraplegie und fehl. Bauchdeckenreflexen	Paine-Syndrom	
+	+	+	+	1
+	-	-	-	2
+	-	-	-	
+	(+)	+	+	3
(+)	-	-	-	4
-	-	-	-	5
-	-	-	-	
+	-	-	+	6
+	-	-	-	7
-	-	-	-	8
-	-	-	-	9
-	-	-	-	
-	-	-	-	10
-	-	-	+	11
+	-	-	-	
-	-	-	+	12
Endokrinium			Aminoazidurie	13

▷ häufig

Bloch-Sulzberger-Syndrom	Mikrophthalmie nach Lenz	Lesch-Nyhan-Syndrom	Pelizaeus-Merzbacher-Syndrom	
+	+	+	+	1
-	+	-	+	2
-	-	-	-	
+	(+)	+	+	3
-	-	(+)	-	4
-	-	-	-	5
-	-	-	-	
+	+	-	+	6
(+)	+	-	+	7
+	+	-	+	8
-	+	-	-	9
-	-	-	-	
-	-	-	+	10
-	-	-	-	11
-	+	+	-	
-	+	-	-	12
x-chromosom. dominant		Hyperurikämie, HGPRT-Mangel		13

▷ fakultativ

Coffin-Syndrom	Goltz-Gorlin-Syndrom	Mendes-da Costa Syndrom	Menkes-Syndrom	
+	(+)	+	+	1
+	+	-	+	2
-	-	-	-	
-	-	-	+	3
(+)	+	+	+	4
+	-	-	-	5
-	-	-	-	
+	+	+	+	6
+	-	-	+	7
	+	+	-	8
-	-	-	+	9
+	+	-	-	
-	-	-	-	10
-	-	(+)	-	11
+	-	+	-	
-	+	-	-	12
Prominente Ossa frontalia	selten Hydrozephalus	Überwiegend Hautmanifestation	Kinky-hair-Syndrom Kupfertransportstörung	13

Methämoglobinämie-Syndrom				
+				1
+				2
-				
+				3
+				4
-				5
-				
+				6
+				7
(+)				8
-				9
-				
-				10
-				11
+				
-				12
Offenbleiben der großen Fontanelle				13

3.2.3.1. Börjeson-Forssman-Lehmann-Syndrom

Stichwörter:	Mikrozephalie, geistige Retardierung, Epilepsie, endokrinologische Störung, Zwergwuchs/ Minderwuchs.
Kopf:	Mikrozephalie
Gesicht:	Subkutanfett vermehrt, enge Lidspalte.
Ohren:	groß
Thorax:	große Brüste
Abdomen:	Bauchfett vermehrt
Genitalien:	kleiner Penis, kleine Testes.
Gliedmaßen/ Skelett:	Kyphoskoliose, Genu valgus.
Haut:	kaum sekundäre Geschlechtsbehaarung
Nervensystem:	Gliose in Rinde und weißer Substanz, Rindenganglionzellen vermindert, Demyelinisation, Neuronenverlust, Epilepsie.
Intelligenz:	stark retardiert, IQ 20 - 40.
Labor:	niedrige 17-Ketrosteroidausscheidung im Urin, niedrige Gonadotropienausscheidung im Urin.
Genetik:	X-recessiv
Häufigkeit:	sehr selten
Diff. Diag:	XXY, XXXXY, Laurence-Moon.

Verwendete Literatur:

Baar 1965
Holmes 1972

3.2.3.2. X-chromosomale Mikrozephalia vera

Stichwörter: Oligophrenie und Muskelschwäche
Entwicklungsbesonderheit: Mit ca. 7 Monaten bemerkt man muskuläre Schwäche (Unfähigkeit, Kopf zu halten).
Kopf: konnatale Mikrozephalie
Gliedmaßen: muskuläre Schwäche und Atrophie (ohne Betonung besonderer Muskelgruppen) von Stamm und Extremitäten, Sehnenreflexe vorhanden, aber hypoaktiv.
Intelligenz: psychomotorische Retardierung, Oligophrenie (Idiotie bis Imbezillität).
Weitere pathologische Veränderungen: Sterben im mittleren Lebensalter an Infekten.
Genetik: alle beobachteten Fälle waren männlich, entweder x-gebunden rezessiv oder dominant mit Geschlechtsbegrenzung.
Beratung: genetische Prophylaxe
Verwendete Literatur: Allan 1944

3.2.3.3. X-chromosomale rezessive Mikrozephalie, Epilepsie, spastische Tetraplegie; fehlende Bauchdeckenreflexe

Entwicklungsbesonderheit: hohes Geburtsgewicht; psychomotorische Retardierung

	fiel seit dem 3. Monat auf.
Kopf:	schwere Mikrozephalie
Gliedmaßen:	Tetraspastik der Extremitäten
Dermatoglyphen:	simplifiziertes Muster mit Bögen und engen Schleifen und niedrigerem TRC; angehobener axialer Triradius nach Position t'' und t''', keine Hypothenarmuster.
Nervensystem:	spastische Tetraplegie mit klinischen generalisierten epileptischen Anfällen; Fehlen der abdominellen Hautreflexe, Pyramidenbahnzeichen positiv.
Intelligenz:	schwere Oligophrenie
Weitere pathologische Veränderungen:	
	Aminosäuren im Liquor cerebrospinalis nicht verändert.
Genetik:	X-chromosomal recessiv.
Häufigkeit:	2 Fälle
Literatur:	Seemanová 1973

3.2.3.4. Paine-Syndrom

Stichwörter:	Mikrozephalie, spastische Diplegie, Aminoazidurie, Krämpfe.
Kopf:	konnatale Mikrozephalie
Mund:	hoher Gaumen
Dermatoglyphen:	simplifiziertes Muster mit Bögen und niedrigen Schleifen und niedrigem TRC, höhere Position des axialen Triradius nach Position

t'' und t''', ohne Hypothenarmuster.

Nervensystem: abwesende Bauchdeckenreflexe. spastische Diplegie, spastische Tetraplegie, Krämpfe, EEG: atypische bilaterale spikes and waves Komplexe, die photosensitiv waren (Oka).

Intelligenz: geistige Retardierung

Weitere pathologische Veränderungen: angeborener Herzfehler

Labor: generalisierte Aminosäurenvermehrung (Liquor, Serum, Urin bei Paine 1960), nicht bei Seemanova (1973).

Genetik: X-chromosomal wird angenommen.

Häufigkeit: wenige Knaben

Diff. Diag: andere Anfallsleiden

Beratung: vor weiteren Knabengeburten muß gewarnt werden.

Verwendete Literatur:

Oka 1968
Paine 1960
Seemanova 1973

3.2.3.5. Incontinentia Pigmenti Bloch-Sulzberger-Syndrom

Stichwörter: vesikuläre, verruköse und pigmentierte makuläre Läsionen der Haut. Anomalien an Auge, ZNS, Skelett und Zähnen.

Kopf: Mikrozephalie, Hydrozephalie.

Gesicht:	meist frei von Hautläsionen.
Augen:	Strabismus, Katarakt, Pseudogliom, kongenitale Trübungen der Kornea und Linse, Pigmentverschiebungen der Netz und Aderhaut, Opticusatrophie, Mikrophthalmie, blaue Skleren, Ptosis.
Mund:	verzögerte Zahnung, konische Zahnkronenform, fehlende Zähne, multiple Nichtanlage von Zähnen.
Skelett/ Gliedmaßen:	Überzählige Rippen, Syndaktylie, Hemiatrophia und Verkürzung von Arm und Bein.
Haut:	Bei 1/3 der Patienten erscheint 3 Tage nach Geburt an Extrmitäten lineare oder gruppierte Bläschen, die honigfarbenes Serum enthalten. Verschwinden bis zum Ende des 1. Monats, können auch durch irregulär verteilte violette Papeln oder entzündliche Läsionen ersetzt werden. Nach wenigen Wochen erscheinen auf der dorsalen Oberfläche der Finger, Knöchel, Gelenke hyperkeratotische warzige Läsionen und dauern 3 - 4 Monate. Heilen evtl., werden atrophisch, erinnern an Sklerodermie. Außerdem Alopezie.

Schon oft sind bei Geburt unregel-

	mässige mit spinnenartigen Ausläufern versehene Flecken von schiefrig brauner Farbe, die insbesondere an den seitlichen Rumpfpartien und an den unteren Extremitäten auftreten schon da. Das Abblassen der Pigmentation kann im Alter von 2 Jahren beginnen, es können aber auch zeitlebens Pigmente bestehen bleiben.
Nervensystem:	bei 30 - 40 % der Personen ist das Nervensystem beteiligt; geistige Retardierung, spastische und schlaffe Lähmungen, Augenmuskelparesen, Epilepsie.
Labor:	im vesikulären Stadium eosinophile polymorphkernige Leukozyten im Bläscheninhalt. Bluteosinophile ist im vesikulären Stadium stark ausgeprägt.
Genetik:	X-chromosomaler Erbgang mit Letalität der Hemizygoten oder autosomal dominant mit geschlechtsbegrenzter Manifestation im weiblichen Geschlecht.
Häufigkeit:	1 : 75 000 bis auf wenige Ausnahmen nur weibliches Geschlecht betroffen.
Diff. Diag:	Naegeli-Syndrom, kongenitale Syphilis, Epidermolysis bullosa, Kontaktdermatitis, Dermatitis herpetiformis,

	Impetige bullosa, Naevus verrucosus, Ellis van Creveld-Syndrom.
Beratung:	Gebißanomalien als diagnost. Merkmal für Merkmalsträgerinnen ohne Pigmentanomalien. In betroffenen Familien sind Geburten von Mädchen zu vermeiden.
Literatur:	Gorlin 1964 Holmes 1972

3.2.3.6. Lenz-Mikrophthalmie-Syndrom

Stichwörter:	Mikrophthalmie/ Anophthalmie
Statur:	Minderwuchs
Kopf:	konnatale Mikrozephalie, nicht obligat.
Gesicht:	unvollständig entwickelte Lidspalten, Mikrognathie, Zahnanomalien.
Augen:	meist einseitige Mikrophthalmie oder bds. Anophthalmie, kleine Orbita, flach. Mikrocornea, Amblyopie.
Abdomen:	Umbilicalhernie
Genitalien:	Hypospadie, Kryptorchismus.
Gliedmaßen/ Skelett:	eingeschränkte Beweglichkeit in Hüftgelenken, Calcaneo-Valgus; Syndaktylie, Sandalenlücke, Claviculahypoplasie des lateralen Viertels; infantile anteriore

	Kyphose, Skoliose.
Dermatoglyphen:	Wirbelmuster Thenar; ulnare Schleifen im Hypothenarbereich; distaler axialer Triradius; dritte distale interdigitale Schleife, Wirbelmuster auf den Fingerspitzen.
Intelligenz:	langsame psychomotorische Entwicklung, Oligophrenie; Sprachfehler: weiche Art zu sprechen, kaum verständlich, als ob Gaumenspalte vorhanden.
Weitere pathologische Veränderungen:	
	Nierenveränderungen, Ileumatresie.
Labor:	EEG: völliges Fehlen der α - Wellen, kein Effekt nach Photostimulation.
Genetik:	X-gebunden rezessiv; autosomal dominant mit Expressivität nur im männlichen Geschlecht nicht ausschließbar.
Häufigkeit:	selten
Diff. Diag:	Trisomie 13, Kryptophthalmus.
Beratung:	bei sporadischen Fällen ist auf Mikrosymptome in der Verwandtschaft zu achten.
Literatur:	Herrmann 1969 Holmes 1972

3.2.3.7. Lesch-Nyhan-Syndrom

Stichwörter:	Hyperurikämie, selbstzerstörerisches Beißen, geistige Retardierung und motorische Dysfunktion.
Entwicklungsbesonderheit:	Erstmanifestation in den ersten Lebensjahren.
Nervensystem:	Choreoathetosis, spastische Zerebralparese, Analgie mit Selbstverstümmelung. Path. anat. milde bis mittlere Mikroencephalie, schwerere Beispiele für Mikroencephalie bei den älteren Patienten (Mikroencephalie möglicherweise ein Resultat von Unreife und verhinderter postnataler Entwicklung).
Intelligenz:	Schwachsinn
Weitere pathologische Veränderungen:	Gicht, sekundäre Nierenveränderung durch Nierensteine; M. Hirschsprung; extensive Urat-Ablagerungen in den Papillen, schwerwiegendste Veränderungen in der Medulla: Krystalline Depots von Harnsäure. Interstitielle Fibrose.
Labor:	Hyperuricämie und hohe Harnsäure-Ausscheidung.
Genetik:	x-recessiv, Mangel an Hypoxanthin-Guaninphosphoribosyltransferase in Erythrozyten, Leber und ZNS.

Häufigkeit: über 30 Fälle
Beratung: Wiederholungsrisiko 5o %; Knabengeburten durch Konduktorinnen sind zu vermeiden.
Verwendete Literatur:
Bergsma 1973
Partington 1967
Witkowski 1976

3.2.3.8. Pelizaeus-Merzbacher-Syndrom siehe 3.2.2.31.

3.2.3.9. Coffin's-Syndrom

Stichwörter: Akromegale Gesichtszüge. Osteokartilaginöse Anomalien, Pectus carinatum.
Entwicklungsbesonderheit: Bei Geburt nur Hypertelotismus, die derben Gesichtszüge entwickeln sich erst.
Statur: Minderwuchs, Gewicht normal oder unter 33 Percentile.
Kopf: fak. Mikrozephalie, fak. Hervortreten der Ossa frontalia et parietalia bei normalem Kopfumfang.
Gesicht: Hypertelorismus, derbe Gesichtszüge, verdicktes Septum, verdickte Nasenflügel (breite Nase), Prognathie, kräftige Oberaugenwülste, nach unten geschwungene Brauen, Epikanthus, Maxillahypoplasie.
Ohren: große, tiefsitzende und abstehende Ohren.

Mund:	Zahnfehlstellung: schmaler Gaumen mit Engstellung der oberen Zähne.
Thorax:	Pectus carinatum
Genitalien:	kleine Testes, Kryptorchismus.
Gliedmaßen/ Skelett:	Kyphose, (2. LW progress. Destruktion mit Sklerose der Deckplatte), Gibbusbildung, große, fleischige, weiche Hände mit fak. Deviation nach ulnar und konischem Zulaufen der Finger; fak. Beugehaltung im Kniegelenk beim Gehen und Stehen; schlaffe Gelenke beschrieben, aber auch Bewegungseinschränkung im Ellenbogen- und Handgelenk.
Haut:	in Falten abhebbar (überschüssige Haut), Schambehaarung vorhanden, Achselhaar fehlt.
Intelligenz:	schwere geistige Retardierung.
Pathologische Veränderungen:	
	Histologie: Starke Reduktion der elastischen Fasern in Cutis und Subcutis; irreguläre Epiphysenlinie, anormale Anordnung der Chondrozyten, verzögerte Skelettreifung. (Bei Procopis Ø pathologische Veränderungen in entsprechenden Untersuchungen).
Labor:	Röntgen: Knochen der terminalen Endphalangen haben Trommelschlegel-Form.

fak. Pseudoepiphysen der distalen Enden der proximalen Phalangen.

Genetik: wahrscheinlich dominanter Erbmodus; evtl. x-gebunden mit schwächerer Expressivität bei ♀; evtl. autosomal dominant mit verminderter Expressivität bei Frauen.

Häufigkeit: selten: 10 Fälle, davon 1 mikrozephal.

Diff. Diag: XXXXY,
Schwartz-Jampel-Syndrom,
Frontometaphysäre Dysplasie-Syndrom.

Verwendete Literatur:
(Coffin und Martinelle) nach Holmes 1972
Procopis 1972

3.2.3.10. Goltz-Gorlin-Syndrom

Stichwörter: angeborene Hautdefekte, anormale Pigmentation, Finger- und Augenanomalien, Hernien des Subcutanfettes an Stellen hypoplastischer Haut.

Entwicklungsbesonderheit: Die Hautdefekte sind schon bei Geburt vorhanden.

Statur: klein und zierlich; fak. Asymmetrie.

Kopf: 6 (von 33) Fälle mit Mikrozephalie, 1 Hydrozephalus.

Gesicht: Prognathie

Augen: Mikrophthalmie, Kolobome, Strabismus, Anophthalmie, Aniridie.

Mund:	Zahndysplasien
Genitalien:	Hypoplasie
Gliedmaßen:	Syndaktylie, Polydaktylie, Clinodaktylie. Fehlen von Fingern, Ectrodactylie.
Haut:	Gesicht, Rumpf, Gliedmaßen: dünne Hautstreifen, Fetthernien, atrophische Bezirke mit Pigmentverschiebung, Teleangiektasien. Histologie: Einwachsen des Subkutanfettes durch die Dermis, die von der untersten Schicht an bis zur Epidermis ersetzt ist. In den hypoplastischen Bezirken ist die Dermis dünn mit Kapillarenvermehrung. Angiofibrome an Lippen, Vulva und Anus. Haare sind dünn und spärlich, Nageldystrophie.
Dermatoglyphen:	auf den Fingern und am Hypothenar Hypoplasie der Hautleisten.
Intelligenz:	vermindert oder normal
Genetik:	Fast alle berichteten Fälle sind weiblich. X-chromosomal mit Letalität bei Hemizygoten wird angenommen. Autosomale Vererbung nicht auszuschließen. Toro bezweifelt diesen Erbgang und nimmt Polygenie an.
Diff. Diag:	Rothmund-Thomsen-Syndrom, Inkontinentia Pigmenti, andere Hautläsionen.

Beratung: Mädchengeburten sind zu vermeiden.

Literatur:
Bergsma 1973
Goltz 1970
Holmes 1972
Leisti 1977
Toro-Sola 1975
Witkowski 1976

3.2.3.11. Mendes da Costa van der Valk

Stichwörter: familiäre Hauterkrankung, Blasenbildung ohne Trauma, Pigmentierung, Acrozyanose, dystrophische Stigmata.

Entwicklungsbesonderheit: die meisten Kranken sterben jung.

Kopf: bis Mikrozephalus, Turrizephalus.

Augen: Corneatrübung

Mund: verspäteter Zahndurchbruch

Genitalien: Hypogonadismus, Kryptorchismus

Gliedmaßen: Zurückbleiben im Wachstum der Fingerenden, konische Form, gefleckte Zeichnung (ähnelt Feuersalamander = Acrozyanose), Nagelanomalien.

Haut: Blasenbildung ohne evidentes Trauma

1. Atrichia
2. Acrozyanose
3. Dystroph. Blasenbildung auf cyanot. Haut, anstelle geheilter Blasenpigmente freie anämische, teils atrophische Flecke auch achromatische Flecke.

4. Hyperpigmentierung der übrigen Haut.

Intelligenz: alle Formen bis Schwachsinn.

Weitere pathologische Veränderungen: gelegentliches Herzgeräusch

Genetik: recessiv geschlechtsgebunden

Verwendete Literatur:

da Costa 1908
Koch 1967/ 1974
Woerdemann 1957

3.2.3.12. Menkes-Syndrom

Stichwörter: Kraushaar, schwere geistige Retardierung, Anfälle.

Entwicklungsbesonderheit: Erstmanifestation im Neugeborenenalter; schwerwiegende Gedeih- und Wachstumsstörungen, progressive Spastizität, Ataxie, Hypothermie, schließlich Enthirnungsstarre.

Kopf: fak. Mikrozephalie/ Hydrozephalie.

Gesicht: Mikrognathie

Skelett: Verbreiterung der ventralen Rippenanteile.

Haut: Haardystrophie, Pili torti, Minolethrix und Trichorhexis nodosa.

Nervensystem: EEG anfangs multifokale, später diffuse Abnormitäten. Fleckförmige

Rindendegeneration, Cerebellum und Basalganglien: Degeneration der weißen Substanz.

Weitere pathologische Veränderungen: Röntgen: bilaterale symmetrische Wachstumsverstärkung der Metaphysen der langen Röhrenknochen, sekundäre periostale Reaktion, Verdickung der Schädelnähte.

Genetik: X-recessiv; genetisch bedingte Kupfertransportsstörung auf der Grundlage einer Genmutation.

Häufigkeit: Australien 1 : 35 000, Europa bekannt.

Diff. Diag: Argininbernsteinsäure S., SLO.

Beratung: weitere Schwangerschaften abzuraten.

Verwendete Literatur:

Bergsma 1973
Leiber 1973
Menkes 1962
Witkowski 1976

3.2.3.13. Methämoglobinämie-Syndrom

siehe

3.2.2.48.

3.2.4. Mikrozephalie bei Syndromen mit polygenem Erbgang (IV)

fakultativ

Cranium bifidum mit Encephalozele				
+				1
-				2
-				
+				3
-				4
-				5
-				
-				6
-				7
+				8
-				9
-				
-				10
-				11
-				
-				12
				13

3.2.4.1. Cranium bifidum mit Encephalozele

Stichwörter:	Schädelschluß-Defekt mit Hervortreten von Meningen/ Encephalon, Lokalisation überall entlang der Pfeilnaht, bevorzugt jedoch Hinterhaupt.
Kopf:	fak. Mikrozephalie/ Hydrozephalie dann prognostisch zur OP mit normaler Intelligenz ungünstiger.
Weitere pathologische Veränderungen:	oft mit Klippel-Feil-Syndrom (hohe Spina bifida). Arnold-Chiari-Syndrom (Verschiebung von Kleinhirnteilen sowie Medulla oblongata durch das Foramen magnum in den Spinalkanal.
Nervensystem:	Fakultativ partielle oder vollständige Blindheit, Spastik.
Genetik:	Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes, polygener Erbmodus ist wahrscheinlich.
Diff. Diag:	Meckel-Syndrom, Craniotelenzephalie.
Beratung:	Wiederholungsrisiko 5 %

Verwendete Literatur:

Holmes 1972

3.2.5. Syndrome mit unsicherem Erbgang (V)

▷ obligat

Cranio-synostosis und Retinitis Pigmentosa	Familiäre Neutropenie	Parhon-Ballif-Lavrénenco-Syndrom	Syndrom mit Alaninurie	
(+)	+	+	+	1
+	-	+	-	2
-	-	-	+	
-	+	+	+	3
-	-	-	-	4
-	-	-	-	5
+	-	-	-	6
-	-	-	-	7
+	-	+	-	8
+	-	+	-	9
-	-	-	-	
-	-	-	-	10
-	-	-	-	11
-	-	+	-	
+	-	-	-	12
Thenar-hypoplasie	chron. benigne Granulozyto-penie	Obesitas, Akromikrie.	Diabetes mellitus	13

▷ häufig

Syndrom mit epiphysärer Dysplasie	Familiärer Zwergwuchs mit Mikrozephalie	Trichorrhexis nodosa mit Oligophrenie	Miller-Syndrom	
+	+	+	+	1
-	-	+	(+)	2
+	+	-	-	
(+)	-	-	+	3
-	-	+	-	4
-	-	-	-	5
+	-	+	-	6
(+)	-	-	-	7
-	(+)	-	+	8
-	-	-	-	9
-	-	-	-	
-	-	-	-	10
-	-	-		11
-	-	-	+	
-	-	-	-	12
Angeborener Nystagmus	Panzytopenie des Knochenmarkes		Aniridie, Wilms-Tumor	13

▷ fakultativ

Curtius I	Neurocutane Melanose			
(+)	(+)			1
-	?			2
-	?			
+	+			3
+	+			4
-	-			5
-	-			6
+	-			7
+	-			8
-	-			9
-	-			
-	-			10
-	-			11
(+)	-			
-	-			12
Congenitale Hemihypertrophie	Behaarte Pigmentnaevi oder Warzen, Hirnpigment.			13

3.2.5.1. Syndrom: Craniosynostosis mit Retinitis pigmentosa

Stichwörter:	Minderwuchs, Craniosynostosis, Retinitis pigmentosa und weitere angeborene Anomalien.
Entwicklungsbesonderheit:	normales Geburtsgewicht, postnataler Minderwuchs.
Kopf:	Mikrozephalie, Plagiozephalie. Röntgen: vorzeitige Synostose
Gesicht:	klein, spärliche Brauen, Mikrognathie.
Augen:	irreguläre Pigmentverteilung der Retina, (atypische Retinitis pigmentosa), Einengung des Gesichtsfeldes, Verengung der Retinagefäße, Ptosis, Epikanthus, Telekanthus, antimongoloider Lidachsenverlauf.
Ohren:	vorstehend oder mißgebildet.
Nase:	kleine, stumpfe Nase.
Mund:	hoher Gaumen
Gliedmaßen:	kurzer 5. Finger mit Klinodaktylie, Hypoplasie des Mittelphalanx; weiter vierter Interdigitalraum, Thenar und Hypothenar hypoplastisch.
Dermatoglyphen:	normal, Vierfingerfurche (teilweise oder Komplett).
Intelligenz:	Oligophrenie oder Normalität
Weitere pathologische Veränderungen:	verzögertes Knochenalter
Labor:	normal

Genetik:	nicht sicher: aut. rec., x-gebunden re.
Literatur:	Armendares 1974

3.2.5.2. Familiäre Neutropenie

Stichwörter:	chronische benigne Granulozytopenie mit genetischer Disposition.
Statur:	gut genährt
Kopf:	konnatale Mikrozephalie
Augen:	normaler Fundus
Stimme:	Schreianfälle mit Anspannen der Extremitäten.
Nervensystem:	EEG normal; mit 11 Monaten generalisierte Krämpfe.
Intelligenz:	psychomotorisch stark retardiert.
Weitere pathologischen Veränderungen:	Neigung zu Infekten
Labor:	Leukopenie, Neutropenie. Knochenmark zeigt entweder Normalverhältnisse oder Reifungsstillstand auf dem Myelozyten Niveau; große atypische Myelozyten.
Genetik:	Basisdefekt unbekannt; evtl. Anomalie in Granulozytenreifung oder Plasma Faktor.
Literatur:	Feroli 1967

3.2.5.3. Parhon-Ballif-Lavrénenco-Syndrom

Stichwörter:	Minderwuchs, exzessive Fettgewebsentwicklung, Fettgewebe im Gesicht, Ellenbogen, Mammabereich, allgemeiner Thorax, Hüftbereich gut entwickelt. Obere und untere Extremitäten eher mager.
Kopf:	Abflachung (-plattung) der tempiro-frontalen Region, Mikrozephalie.
Gesicht:	wenig Brauen, kurze blonde Wimpern. Stirn tritt in Medianlinie vor, Brauen bilden nur im äußeren Teil Relief, Retrognathie, Oberkieferprognathismus, rundes Kinn, betonte Nasolabialfalten.
Augen:	Enophthalmus, Strabismus convergens, Fettfalten um die Augen.
Ohren:	betonte Anthelix
Nase:	abgerundete Nasenspitze, sehr kleine Nasenlöcher, Nasenflügel verdickt, Philtrum Tropfenform.
Mund:	wulstige Lippen, akzentuiertes Lippenrot.
Abdomen:	voluminös, Froschbauch, Fettmassen, mangelnder Bauchmuskeltonus.
Genitalien:	Hoden nicht deszendiert.
Gliedmaßen:	Extremitätenzyanose (Hände bis Ellenbogen) (bes. Vorarm und Unterschenkel bis Gesäßbacken), obere Extremitäten kurz.

Haut:	Stamm rosig, Gesicht blaß, Stirn und Nackenbereich etwas dunkler und gelblich. Am ganzen Körper Haut trocken und faltig, besonders Nacken, zwischen den Schulterblättern, lat. Thoraxregion, Dorsalfläche der Unterarme, Gesäßbacken, Unterschenkel. In diesen Bereichen ist die Haut den darunter liegenden Gebilden fast adhärent. Dünnes graues Haar.
Nervensystem:	Muskeldehnungsreflexe gesteigert, ataktisches Gangbild.
Intelligenz:	Psychomotorische Entwicklungsverzögerung, Idiotie, fröhlicher Gesichtsausdruck.
Weitere pathologische Veränderungen:	Röntgen Schädel: Os frontale klein, wenig ausgebildet und dünn, Schädelnähte nicht ossiffziert, große Keilbeinhöhle, Sella vergrößert. Teilweise Verspätung der Ossification, distale Knochenenden breit, unregelmässige Knorpel/ Knochengrenze. Röntgen: verstärkte Muskeldichte
Genetik:	familiär, erblicher Charakter (väterlicherseits). Funktionsstörung der Hypophyse während der Entwicklungsphase ? Störung in Funktion der Chromosomen. M. in dem Symptom der Akromikrie.
Literatur:	Parhon 1929

3.2.5.4. Fallbeispiel: Alaninurie, Zwergwuchs, Mikrozephalie, Schmelzhypoplasie, Diabetes mellitus.

Statur: Zwergwuchs
Kopf: Mikrozephalie
Mund: kleine Zähne mit weitem Abstand zueinander, Schmelzhypoplasie.
Nervensystem: ataktische Störung mit Zittern der Gliedmaßen.
Intelligenz: schwere geistige Retardierung.
Labor: Diabetes mellitus, Alaninurie, hoher Blutspiegel Alanin-pyruvat und -laktat.
Ätiologie: Möglicherweise Störung in Pyruvat Metabolismus zu Acetyl CoA; beschrieben an 2 Geschwistern.
Verwendete Literatur:
Stimmler 1970

3.2.5.5. Syndrom mit epiphysärer Dysplasie; Zwergwuchs; Mikrozephalie; Nystagmus

Stichwörter: Epiphysenmangel, Mikrozephalie, angeborener Nystagmus.
Entwicklungsbesonderheit: Mikrozephalie und Minderwuchs ist im Alter von 2 Jahren evident.
Statur: Minderwuchs/ Zwergwuchs
Kopf: Mikrozephalie
Augen: angeborener okulärer horizontaler Nystagmus; Normalsichtigkeit.

Gliedmaßen: kurze Gliedmaßen, Fehlen der Epiphysen von Femur, kurzer Femurhals, begrenzte Beweglichkeit der Ellenbogengelenke, Abduktionshemmung im Hüftgelenk, fak. leicht abnorm geformte Zehennägel; quadrat. Oscoxae, ausgeprägte Abflachung des Pfannendaches.
Lange Röhrenknochen, Epiphysen schmäler als normal; leichte Verkürzung des Schafts von Humerus und Femur; Radius; Ulna, Tibia, Fibula normal.

Intelligenz: Psychomotorische Retardierung, Oligophrenie.

Diff. Diag: Multiple epiphysäre Dysplasie, Achondroplasie.

Verwendete Literatur:
Lowry 1975

3.2.5.6. Familiärer Zwergwuchs mit Mikrozephalie, geistiger Retardierung und Anämie

Statur: schlank, Zwergwuchs.

Kopf: ausgeprägte Mikrozephalie, Schädelwölbung abgeflacht.

Gesicht: kleine Gesichter, eingesunkene Augen, prominente Maxilla, oberflächlich kluger Gesichtsausdruck.

Gliedmaßen:	lange Gliedmaßen; an der Mittelphalanx der beiden Finger dig. V Entwicklungsdefekt.
Haut:	keine Pigmentation
Dermatoglyphen:	Vierfingerfurche li. Hand
Intelligenz:	psychische Retardation
Weitere pathologischen Veränderungen:	Neigung zu pulmonalen Infekten
Labor:	Rezidivierende Anämie: Panzytopenie des Knochenmarks.
Genetik:	Defekt im Keimplasma rezessiver Erbmodus. Autoren nehmen Verbindung zu Progerie an.
Diff. Diag:	Cockayne Syndrom, Fanconi Anämie.
Literatur:	Upjohn 1955

3.2.5.7. Trichorrhexis nodosa mit Oligophrenie

Statur:	Minderwuchs
Kopf:	Mikrozephalie
Mund:	dünne Zahnschmelzschicht.
Gliedmaßen:	fehlgebildete, löffelförmige Nägel.
Haut:	sprödes, stoppeliges und spärliches Kopf- und Brauenhaar. Haarschaftveränderungen a) Aufsplitterung des Haares, dessen Fasern sich so trennen, als ob 2 Besen ineinander gesteckt wären (Trichorrhexis nodosa), b) Bezirke, wo das Haar in der Langachse verdreht ist (Pili

torti(. Normales Schuppenmuster fehlt.

Intelligenz: Oligophrenie

Pathologische Veränderungen:
Haaranalyse: niedriger Zystin Anteil, keine Argininbernsteinsäure oder zykl. Anhydride, verzögertes Knochenalter.

Labor: normale Chromosomenanalyse, Aminosäurenmuster normal (Blut, Urin).

Häufigkeit: 2 Fälle

Ätiologie: unbekannt, familiäres Vorkommen.

Diff. Diag: Argininbernsteinsäure Krankheit, Pili torti.

Verwendete Literatur:
Holmes 1972
Pollitt 1968

3.2.5.8. Miller-Syndrom

≙ Anirdie-Wilms-Tumor-S.

Stichwörter: kongenitale Anirdie, Wilms-Tumor.

Statur: Wachstumsverzögerung in 9 von 18 Fällen.

Kopf: 12 von 20 Mikrozephalie.

Augen: kongenitale Anirdie, fak. Katarakt, Ectopia lentis, Maculaaplasie, Mikrophthalmie, Glaukom.

Ohren: übergefaltete obere Ohrmuschel.

Abdomen:	kombinierte Inguinal- und Umbilicalhernie (3 Fälle).
Genitalien:	fak. Kryptorchismus, rudimentäre Vagina.
Gliedmaßen:	fak: bilaterale Hüftdislokation, Überstreckbarkeit der Gelenke.
Haut:	Hamartome in Form von Hämangimen, Exostosen, Lipome.
Nervensystem:	Muskelhypotonie
Intelligenz:	geistig retardiert

Weitere pathologische Veränderungen:

alle nicht okulären Defekte sind ungewöhnlich.
Nierenaplasie.

Labor: Knochenalter retardiert; bei Evans vorübergehende Hypo-γ-Globulinämie vor Feststellung des Tumors.

Ätiologie: nicht sichere Annahme:

1. genetisch

a) Vorstellung: 2. Rotationsschritte zur Entstehung des Wilms Tumors. Bei sporadischen Fällen beide Schritte nach der Konzeption in einer somatischen Zelle. Bei hereditären Fällen hat einer der beiden Schritte im präzygotischen Stadium stattgefunden, nur der 2. erfolgt im somatischen Bereich. Bei Trägern germinaler Mutante eher und mehr Zellen zum

2. Mutationsschritt, folgt früheres Manifestationsalter und größere Häufigkeit multipler Tumoren bei hereditären Fällen.

b) Anirdie und Wilms Tumor durch 2 nebeneinanderliegende Gen-Loci beeinflußt.

2. Phänokopie

Häufigkeit: Geschlechtsverh. 1 : 1; ca. 30 Fälle bekannt,
62 % sporadisch, 38 % hereditär;

Beratung: Risiko für weitere Geschwister empirisch
1 : 20
Halbjährige Untersuchung während der ersten Lebensjahre bei Patienten mit Anirdie.

Verwendete Literatur:

Evans 1973
Fraumeni 1969
Miller 1964
Neidhardt 1972
Witkowski 1976

3.2.5.9. Neurokutane Melanose

Stichwörter: konnatale Ektodermatose

Entwicklungsbesonderheit: Tod während der Kindheit
Kopf: fak. Mikrozephalie, Hydrozephalie.
Haut: bei Geburt zahlreiche behaarte pigmentierte Naevi an den Gliedmaßen und am Körper.
Nervensystem: generalisierte Krämpfe, Ataxie, Rigidität.
Weitere pathologische Veränderungen:
Gehirnsektion: schwarze Hirnpigmentation, die sich fast ausschließlich auf die graue Substanz beschränkt; besonders Stammhirn und Ponsbereich; Cerebellum. Infiltration der Meningen; potentiell Malignität mit weiterem infiltrativem Wachstum.
Pathogenese: kongenitale Dysplasie der Neuralleiste in Form verstärkter Produktion von Melanoblasten.
Genetik: Beteiligung genetischer Faktoren.
Häufigkeit: fraglich, 70 Fälle.
Wiederholungsrisiko:gering
Literatur: Fox 1964
Koch in Becker 1966
Witkowski 1976

3.2.5.10. Curtius-Syndrom (I)

Stichwörter: kongenitale Hemihypertrophie, Ektodermaldysplasie, endokrine Störungen.

Statur:	Die Vergrößerung variiert von einem einzelnen Finger bis zu einer ganzen Körperhälfte.
Kopfbereich:	nicht obligate Mikrozephalie
Gesicht:	Je nach Betroffenheit: halbseitige Vergrößerung des harten und/oder weichen Gaumens, das sich auf das Mastoid und höher auf die Stirnbeine erstrecken kann.
Augen:	Amblyopie, Hemeralopie.
Mundbereich:	Lippen, Uvula, Maxilla, Mandibula, Zunge der betroffenen Seite, vergrößert und verdickt, Asymmetrie sichtbar, hypertrophe Papillae fungiformae der betroffenen Seite, sensorische Störungen. Bei dem Erwachsenengebiß sind besonders die Eckzähne betroffen.
Thorax:	Überzählige Brustwarzen, vergrößerte Brusthälfte.
Urogenitalbereich:	Nieren und Nebennieren sind die am häufigsten vergrößerten Organe, Hypospadie, Kryptorchismus.
Skelettsystem:	Macrodaktylie, Polydaktylie, Syndaktylie, Skoliose, schiefsitzendes Becken, Klumpfuß.
Haut:	verdickt, Teleangiektasien, Naevi entweder auf der betroffenen oder kontralateralen Seite, Pigmentation, Varikosis, verstärktes, verschie-

denfarbiges Haarwachstum der betroffenen Seite.

Nervensystem: Dilatation des vorderen Teils der basalen Zisterne wurde beobachtet.

Intelligenz: 20 % sind geistig retardiert.

Weitere pathologische Veränderungen:
Verbindung mit Wilm's Tumor und NNR-Carzinom beschrieben.

Labor: Erhöhter Gonadotropin-Spiegel

Genetik: offensichtlich heterogen, Männer scheinen mehr betroffen zu sein. Ungewöhnlich bei Negern. aut. rec. oder unregelmässig dominant.

Häufigkeit: 1 : 100 000

Diff. Diag: Klippel-Trénaunay-Syndrom, Hemifaziale Atrophie, Silver-Syndrom.

Beratung: bei sporadischen Fällen, erbprognostisches Risiko gering.

Verwendete Literatur:
Leiber-Olbrich 1973

3.2.6. Chromosomenkrankheit mit Mikrozephalie (VI)

▷ obligat

4p-	5p-	Tri 9p	Part. Tri. 11q	
+	+	+	+	1
+	+	-	+	2
-	-	-	-	
(+)	+	-	-	3
+	-	-	+	4
+	+	+	-	5
-	-	-	-	
+	+	+	+	6
+	+	+	+	7
+	+	(+)	-	8
+	(+)	+	+	9
-	(+)	-	-	
-	-	-	-	10
+	+	+	+	11
+	-	+	+	
+	+	+	+	12
Wolf-Hirschhorn-Syndrom	Cri du Chat-Syndrom	Antimongoloide Lidspalte	Claviculadefekt	13

Tri. 13	Ring 13	Ring 14	18p-	
+	+	+	+	1
+	+	?	+	2
-	-		-	
+	+	+	+	3
(+)	(+)	-	-	4
+	+	-	+	5
-	-	-	-	
+	+	+	+	6
-	+	?	(+)	7
+	+	+	+	8
+	+	+	-	9
-	-	-	-	
-	-	-	-	10
+	-	+	+	11
+	+	+	-	
+	+	+	-	12
Pätau-Syndrom, LKG-Spalte	Schwere Hirnmißbildungen	Aplasie des Daumens	De Grouchy I Karpfenmund	13

18q-	Holotelenzephalie-Syndrom	21 Ring	22 Ring	
+	+	+	+	1
+	+	+	+	2
-	-	-	-	
+	+	+	+	3
-	-	-	-	4
+	-	-	+	5
-	+	-	-	
+	-	(+)	+	6
+	-	-	-	7
+	+	+	-	8
-	-	+	-	9
-	-	-	-	
(+)	?	-	-	10
+	-	+	+	11
+	-	+	-	
+	-	+	+	12
De Grouchy II Karpfenmund	Zyklopie Gaumenspalte	Hypertonie der Muskulatur, Blepharochalasis	Ptosis	13

▷ häufig ▷ fak. ▷ selten

Tri. 21	XXXXX oder XXXXY	Tri. 4p	Tri. 18	
+	+	+	+	1
+	(+)	+	+	2
-	-	-	-	
+	+	+	+	3
-	-	+	(+)	4
-	+	+	+	5
-	-	-	-	
+	+	+	+	6
-	+	+	-	7
+	-	+	+	8
-	-	-	+	9
-	+	+	-	
-	-	-	-	10
+	+	-	+	11
+	+	-	+	
+	+	+	+	12
Down-Syndrom		Pelzmützen-behaarung	Edwards-Syndrom Satyr-Ohren	13

XXY-Syndrom mit Minderwuchs				
+				1
+				2
(+)				
+				3
+				4
-				5
-				
+				6
+				7
-				8
-				9
-				
(+)				10
-				11
+				
-				12
Atypisches Klinefelter-Syndrom				13

3.2.6.1. Deletion am kurzen Arm von Chromosom Nr. 4
4p- / Wolf-Hirschhorn-Syndrom

Stichwörter:	Mikrozephalie, schwere Wachstumsverzögerung, schwere Encephalopathie, Gesichtszüge: Ähnlichkeit mit griechischem Kriegerhelm.
Entwicklungsbesonderheit:	Gedeihstörungen, niedriges Geburtsgewicht.
Statur:	Minderwuchs
Kopf:	Mikrozephalie
Gesicht:	Vorwölbung im Glabellabereich, schnabelförmige Nase, Mikroretrognathie, Hypertelorismus, Epikanthus, Ptosis, schräger Lidachsenverlauf, große tiefsitzende Ohren.
Augen:	Iriskolobom, Pupillenektopie, Strabismus.
Nase:	die Enden parallel wie mit Lineal, quadratartig.
Ohren:	tiefsitzende Ohrmuscheln
Mund:	Gaumenspalte, Lippenspalte, Karpfenmund.
Stimme:	kein Katzenschrei (1 Fall beschrieben mit Katzenschrei (Šubrt).
Genitalien:	Hypospadie, Kryptorchismus, hypoplastischer Uterus.
Dermatoglyphen:	Papillarleistenzeichnung ist häufig unterbrochen, hoher Anteil von Bogenmustern, hypoplastische Hautleisten.
Haut:	Hämangiome, Sakralgrube.

Skelett: Orthopädische Deformitäten; muskuläre Hypotonie.

Nervensystem: nach Breg (1970), stärkere geistige Retardierung als beim Katzenschreisyndrom, häufigeres Vorkommen von Anfällen.

Weitere pathologische Veränderungen:
Angeborene Herzmißbildungen, Ossifikationsstörungen (Verzögerung).

Genetik: a) einfacher Stückverlust (46,4 p-), der in einigen Fällen zur Ringbildung führt (46,4 r).
b) Eltern Träger balancierter Translokation.

Häufigkeit: etwa 45 Fälle sind beschrieben.

Diff. Diag: Trisomie 13
Telecanthus-Hypospadie-Syndrom,
5p- Syndrom = Cri du Chat,
Oro-Facio-Digito-Syndrom,
Smith-Lemli-Opitz-Syndrom.

Beratung: Träger einer balancierten reziproken Translokation ausschließen.

Literatur:
Bergsma (1974)
Breg 1970
Holmes 1972
Johnson 1976
Hedner 1977
Pfeiffer 1968
Tanaka 1977
Witkowski 1976
Wolf 1965

3.2.6.2. 46 XX 5p-
5p- Cri du Chat-Syndrom

Stichwörter:	Katzenschrei, Mondgesicht, Hypertelorismus, Mikrozephalie.
Statur:	schwacher Muskelansatz (nicht bei älteren). Länge und Gewicht meist verringert.
Kopf:	Mikrozephalie
Gesicht:	Kinder haben runde Gesichter, ältere Patienten schmale und manchmal asymmetrische, Hypertelorismus, Epikanthus, antimongoloider Lidachsenverlauf, Mikrognathie, Prognathie, breiter Nasenrücken, Gesichtsasymmetrie, kurzer Nasensattel.
Augen:	Strabismus, meist divergent, Optikusatrophie.
Ohren:	tiefsitzende Ohrmuscheln, präaurikuläre Hautanhängsel.
Mund:	hoher Gaumen, Malocclusion.
Stimme:	Katzenschrei
Wirbelsäule:	Skoliose, kleine Beckenschaufeln.
Glieder:	kurze Metacarpale und Metatarsale. Klinodaktylie des 5. Fingers. Zygodaktylie von Finger und Zehen.
Dermatoglyphen:	vermehrtes Vorkommen von Bögen und Wirbeln, Vierfingerfurche.
Haare:	vorzeitiges Ergrauen.
Nervensystem:	starke geistige Retardation. Die meisten können nicht sprechen, lernen sehr spät zu gehen, Anfälle sind

ungewöhnlich, verminderte Schmerzempfindlichkeit (Wolf 1966).

Weitere pathologische Veränderungen:
Kongenitale Kardiopathie.

Genetik: Partielle Defizienz am kurzen Arm Nr. 5. Entweder frischer Chromosomenbruch mit einfachem Stückverlust ggf. Ringbildung oder Translokation des B-Chromosoms mit anderen (C oder G); Formation eines unbalancierten Gameten bei Eltern mit heterozygoter reziproker Translokation.
(letzteres 10 - 15 %!; partielle Trisomie B, Mosaik.

Häufigkeit: 1 : 50 000 - 1 : 1 00 000
Gynäkotropie (5 : 1) (Nach Breg ist der Schrei beim weiblichen Geschlecht katzenartiger und dauert länger an, folglich wird das Syndrom dann häufiger erkannt).

Diff. Diag: XXXXY Syndrome,
Carpenter Syndrom,
4p- Syndrome,
18 Trisomie.

Beratung: Chromosomenanalyse; wenn sich eine balancierte Translokation bei den Eltern nachweisen läßt, ist von weiteren Schwangerschaften abzuraten. Sonst kein erhöhtes Risiko.

Literatur:

Berg 1965
Berger 1974
Bergmann 1965
Bergsma 1974
Breg 1970
Dallapiccola 1973
De Grouchy 1964
Dumars 1964
German 1964
Grotsky 1971
Hijmans 1965
Hustinx 1965
Itoh 1967
Jackson 1970
James 1969
Laurent 1966
Lichtenberger 1967
Macintyre 1964
Mann 1972
Mc Cracken 1965
Reinwein 1965
Ricci 1965
Robert 1966
Schwinghackl 1973
Solitare 1967
Viscardi 1968
Weinkove 1969
Witkowski 1976
Wolf 1966

3.2.6.3. Trisomie 9p

Stichwörter:	Mikrozephalie, Brachyzephalie, Grinsen nach einer Seite, kugelige Nase, trauriger Blick.
Gesicht:	Mikrognathie, antimongoloider Lidachsenverlauf.
Augen:	schmale Lidspalte, Enophthalmus, Hypertelorismus.
Ohren:	tiefsitzende, mißgebildete Ohrmuscheln.
Nase:	Knollennase
Mund:	herabhängende Mundwinkel, inkomplette Lippenspalte, Gaumenspalte.
Ohren:	Aplasie des mittleren Anteils der Anthelix mit vorstehendem Ohrläppchen.
Genitalien:	Hypogenitalismus
Gliedmaßen:	Skelettdeformitäten, Hypoplasie der Phalangen (Mittel).
Dermatoglyphen:	querverlaufende palmare Bogenlinien, digital Triradius b und c fehlen oder sind verschmolzen.
Nervensystem:	Deformität des 4. Ventrikels.
Intelligenz:	geistige Retardierung
Weitere pathologische Veränderungen:	angeborene Herzfehler, Ventrikelseptumdefekt, Pulmonalklappenstenose, Hypoplasie des Truncus pulmonalis.

Genetik: Meist nicht wechselnde Segregation bei reziproker Translokation der Trägereltern.
Ergebnis eines gonadalen Mosaiks bei einem der Elternteile oder non-disjunction begleitet von einer Deletion am Chromosom Nr. 9.
Trisomie 9p mit de novo Translokation bei 3 : 1 Segregation.
Intrachromosomale Duplikation im kurzen Arm von Chromosom Nr. 9.
Ein Segment des kurzen Arms von Chromosom Nr. 9 wird während der Gametogenese zum homologen Chromosom eines Elternteils transferiert, so daß das Segment nun 2 x auf demselben Chromosom vorhanden ist, z.B. (46 XX t (9p+; 9p)).

Häufigkeit: relativ häufig

Literatur: Baccichetti 1973
Chiyo 1976
Feingold 1973
Orye 1975
Rethoré 1973
Schwanitz 1974
Stoll 1975

3.2.6.4. Partielle Trisomie 11q

Stichwörter: Retrahierte Unterlippe, Clavicula-Defekt, Mikrogenitale.

Entwicklungsbesonderheit:	pränatale Wachstumsverzögerung, Fütterungsschwierigkeiten.
Kopf:	Mikrozephalie
Gesicht:	elongiertes Philtrum, kleine Mandibula mit zurückgezogener Unterlippe.
Ohren:	tiefsitzend und groß
Nase:	kurz
Mund:	kurzes Frenulum, fak. Gaumenspalte, Glossoptosis, Zahnanomalien.
Thorax:	hypoplastische Mamillen
Genitalien:	Hypogenitalismus
Gliedmaßen:	Injomplette Entwicklung der Clavicula mit mangelnder Fusion des lateralen und medialen Anteiles rechts, Hüftdislokation, Rumpfhypotonie, Gliedmaßenhypertonie, Ellenbogen gebeugt, Fäuste geschlossen.
Haut:	gesprenkelt, kapilläre Hämangiome; bei jüngeren Patienten schlaffe Haut.
Dermatoglyphen:	Fingerspitzen: Bogenmuster auf beiden Daumen und Zeigefinger; ulnare Schleifen auf den weiteren; interdigitale Muster, größerer Abstand zwischen palmarem Triradius a und b.
Intelligenz:	mittlere bis schwere geistige Retardierung.
Weitere pathologische Veränderungen:	Herzfehler
Genetik:	Duplikation des distalen Drittels von 11q; Mutter Trägerin einer balancierten reziproken Translokation.

Häufigkeit:	13 Fälle
Literatur:	Francke 1977

3.2.6.5. Pätau-Syndrom: Trisomie 13, D_1 - Trisomie

Stichwörter:	Mikrophthalmie, Hasenscharte, Polydaktylie, früher Tod.
Statur:	Größe und Gewicht vermindert.
Kopf:	Meist Mikrozephalie, oft Trigonozephalie bei einigen ausgeprägter Hinterkopf.
Gesicht:	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Hypertelorismus, flache Oberaugenwülste, Mikrognathie, einige haben Knollennasen und keine Spaltbildung.
Augen:	Mikro- bis Anophthalmie, Iriskolobom, Katarakt, Knorpelbildung von retrolental bis zur Sklera.
Ohren:	dysplastisch, klein und tiefsitzend, Innenohrenanomalien.
Mund:	Lippenspalte
Abdomen:	Nabel- und Leistenhernien
Genitalien:	Kryptorchismus
Gliedmaßen:	lange konvexbogige Nägel, Hypotonie der Muskulatur, Polydaktylie, Fingerkontrakturen.
Haut:	kapilläre Hämangiome

Dermatoglyphen:	Vermehrt Bögen und radiale Schleifen auf den Fingerbeeren, distaler palmarer axialer Triradius 55 % Vierfingerfurche (Rott), Leistendysplasien.
Nervensystem:	Krampfanfälle, Arhinenzephalie, Heterotopien im Cerebellum und andere Gehirnanomalien, Hypoplasie des Nerves Opticus.
Intelligenz:	starke geistige Retardierung
Weitere pathologische Veränderungen:	Kardiovaskuläre Mißbildungen, Hydronephrose, Zystennieren, Uterus bicornis aut septus.
Labor:	Hypersegmentierung der Leukozytenkerne, multiple Kernanhängsel, Erhöhung des fötalen Hämoglobins (Powars, bei Rott).
Genetik:	a) zusätzliches Chromosom Nr. 13 (geringe Lebenserwartung). b) Translokation des langen Armes des Extrachromosoms Nr. 13 mit einem anderen Autosom → 46 Chromosomen mit Trisomie D_1 (bessere Überlebenschancen) nach Rott (1970) muß das mütterliche Alter als ein ätiologischer Faktor für die Entstehung der D_1 Trisomie angesehen werden.

Häufigkeit: unterschiedlich 1 : 4000 bis 1 : 15 000 angegeben.

Diff. Diag:
1. Meckel-Syndrom,
2. Arhinencephalie aufgrund eines autosomal recess. Gens,
3. 4p- Syndrom,
4. X-chromosomale Anophthalmie.

Beratung: Wahrscheinlichkeit: 1 : 40 für weitere Kinder gesunder, nicht blutsverwandter Eltern. Bei familiärer Häufung ist von weiteren Schwangerschaften abzuraten.

Zusätzliche Information: Miller 1967 beschreibt einen Fall von Arhinencephalie, Encephalozele und typischen Anzeichen einer D-Trisomie (mit Ausnahme des Dermatoglyphenmusters) ohne Chromosomenanomalie.

Literatur:
Bergsma 1973
Giraud 1967
Lafourcade 1964
Miller 1967
Rott 1970
Tolksdorf 1969
Witkowski 1976

3.2.6.6. 13 - Ring Syndrom

Stichwörter: Mikrozephalie, psychomotorische Retar-

	dierung, intrauterine Wachstumsstörung mit Unreife bei der Geburt, charakteristische Physiognomie mit eigenartiger Konfiguration der Ohrmuscheln, Hypertelorismus, Epikanthus, breiter Nasenrücken, Genitaldefekt bei weiblichem Geschlecht.
Statur:	niedrig, leicht adipös, kurzer Nacken.
Kopf:	Mikrozephalie, Craniostenosis.
Gesicht:	asymmetrische enge Lidspalten, mongoloider Lidachsenverlauf, Epikanthus, Hypertelorismus, Mikrophthalmie, hoher Nasenrücken, Mikrognathie.
Augen:	partielle Opticusatrophie
Ohren:	nicht tiefsitzende große Ohrmuscheln, betonte Anthelix, tiefer Sulcus zwischen den Helices, großes oft freies Ohrläppchen.
Mund:	wird offengehalten, dreiecksförmig, Oberlippe nach oben gezogen (kurzes Frenulum), hoher Gaumen, vorstehende obere Schneidezähne.
Thorax:	asymmetrisch, flach.
Genitalien:	hypoplastischer Penis, Hypospadie, kleines oder geteiltes Scrotum, nicht descendierte Hoden.
Gliedmaßen:	Brachymetacarpale, Daumenaplasie, Synostose des medianen und terminalen Zehenphalangen, Pedes Plani.

Haut:	Pigmentnaevi im Nasenbereich.
Dermatoglyphen:	nur 1 Falte am 5. Finger, t'' Position des t-Triradius, Fehlen oder Fusion von b, c und d-Triradius, Schleifenmuster im 3. Unterdigitalraum, Endigung der A-Linie im 2. Interdigitalraum.
Nervensystem:	Porenzephalie, Balkenagenesie.
Intelligenz:	hochgradig retardiert
Weitere pathologische Veränderungen:	Skoliose; Analatresie.
Genetik:	Verlust von Chromosomenmaterial distal des Mittelteils von 13q scheinen die gravierenden kongenitalen Charakteristika dieses Syndroms zu verursachen.
Häufigkeit:	wahrscheinlich mehr als 1 auf 1 Mill.
Literatur:	Adams 1965 Fried 1975 Fryns 1874 Gerald 1967, Lejeune 1968 Mc Candless 1976 Niebuhr 1973 Teplitz 1967 Tolksdorf 1970 Lowry 1977

3.2.6.7. 14 Ring

Stichwörter:	Entwicklungsverzögerung, Aplasie des Daumes, abnorme Handleisten und -furchen, Dysraphien im Kopfbereich, Mißbildungen im Urogenitalsystem.
Kopf:	Dysraphien im Kopfbereich, Trigonozephalie, Mikrozephalie.
Gesicht:	Mikrogenie
Augen:	Iris- Netzhautkolobom, Epikanthus, Mikrophthalmie.
Mund:	Gaumenspalte
Genitalien:	Scrotum bifidum, Hypospadie, Hypo- oder Aplasie der Nieren, Uterus bicornis, Hydronephrose.
Dermatoglyphen:	anormale Hautleisten und Furchen
Nervensystem:	Verschmelzung der rostralen Hemisphären, Arhinencephalie, Holoprosenzephelie, Agenesie des Septum Pellucidum.
Weitere pathologischen Veränderungen:	
	Vitium Cordis
Literatur:	Hofferek 1972
	Tolksdorf 1970

3.2.6.8. (18p-) De Grouchy I-Syndrom

Stichwörter:	Zurückgehen der Mittelpartie des Gesichts, Hypertelorismus, breite flache Nase, große tiefsitzende

	Ohren, Karpfenmund, Gaumenspalte, Gedeihstörung, Untergewicht, Mikrozephalie.
Entwicklungsbesonderheit:	niedriges Geburtsgewicht
Statur:	Minderwuchs
Kopf:	Mikrozephalie
Gesicht:	Hypertelorismus, fak. Epikanthus, Ptosis, Zurückgehen des mittleren Gesichtsanteils mit Lippen-Kiefer- und Gaumenspalte, flacher, breiter Nasenrücken.
Augen:	Strabismus, Katarakt.
Ohren:	große, plumpe Ohrmuscheln, tiefsitzend.
Mund:	kariöse Zähne, Lippen-Gaumenspalte, Karpfenmund.
Nacken:	Pterygium colli
Thorax:	Schildförmige Konfiguration, weit auseinander stehende Brustwarzen.
Gliedmaßen:	kurze plumpe Finger, nach innen gebogener Kleinfinger; Syndaktylie, Klinodaktylie, Cubitus valgus, angeborene Hüftdislokation, pes planus, Muskelhypotonie.
Dermatoglyphen:	keine charakteristische Veränderungen
Intelligenz:	verschiedene Grade geistiger Retardierung
Nervensystem:	Holoprosenzephalie
Labor:	Patient mit Hypothyreose, leichtem Diabetes mellitus und dysplastischen Nebennieren werden beschrieben. Serum IgA fehlt.

Genetik: Suche nach Eltern mit balancierter Translokation oder Mosaik.
a) de novo translocation von Chr. 18 mit Verlust 18p
b) Malsegretion der parenteralen Translokation
c) mütterliches Mosaik
d) zusätzliche Aneuploidie der Sexchromosomen.

Diff. Diag: Turner Syndrom

Weitere pathologische Veränderungen:
VS-Defekt

Literatur:
Aksu 1977
Faust 1976
de Grouchy 1963
Holmes 1972
Reinwein 1968
Migeon 1966
Pfeiffer 1966

3.2.6.9. (18q-) De Grouchy II-Syndrom

Deletion am langen Arm des Chromosoms Nr. 18

Stichwörter: Charakteristische Gesichts- und Skelett-Dysmorphien, ophthalmologische Abnormitäten.

Statur: Minderwuchs

Kopf: Mikrozephalie

Gesicht:	Dysplasie des Mittelgesichts, abfallende Mundwinkel (Karpfenmund).
Augen:	Tapetoretinale Degeneration, Nystagmus, Hypertelorismus, Strabismus convergens, Glaukom.
Ohren:	Prominente Anthelix und Antitragus, Atresie der Gehörgänge.
Brust:	weiter Mamillenabstand
Genitalien:	Kryptorchismus, Hypoplasie des Penis.
Gliedmaßen:	Klumpfuß
Dermatoglyphen:	Vorherrschen von Wirbelmustern
Nervensystem:	schwere geistige Retardierung, Muskelhypotonie.
Weitere pathologische Veränderungen:	Vitium cordis, vertikaler Talus, überzählige Wirbel (fünf und mehr), Zahnfehlstellungen, tiefe rauhe Stimme.
Labor:	Einige Patienten haben niedrige IgA-Werte in Blut und Speichel (Steewart, Feinfolg, nach Holmes). Cenani beschreibt einen Fall mit Thrombozytopenie.
Genetik:	Deletion am Chromosom Nr. 18. 80 % de novo, 10 % nur Del.Mosaik, 10% durch elterliche perizentrische Inversion oder Translokation.
Diff. Diag:	XXXXY Syndrom, Apert's Syndrom, Crouzon Syndrom.

Prognose: Cenani (1969): die Kinder scheinen, eine relativ gute Lebenserwartung zu haben. Von den bisher bekannten Fällen ist nur ein Patient im frühen Kindesalter gestorben.

Beratung: Träger einer balancierten Translokation oder eines Mosaiks sind nur karyotypisch erkennbar, dann bei weiteren Kindern pränatale Chromosomenanalyse.

Literatur:
Bergsma 1973
Cenani 1969
Destiné 1967
de Grouchy 1969
Holmes 1972
Insley 1967
Kushnick 1968
Lejeune 1966
Reinwein 1967
Šubrt 1970

3.2.6.10. Zyklopie, Ethmozephalie, Zebozephalie

Stichwörter: Holotelenzephalie

Zyklopie: gemeinsame Orbita, einzelne Lidspalte, je nachdem 1 Auge, 2 oder 2 rudimentöse zusammengewachsene Augen, Ø Augenbrauen, Ø Nase, jedoch

Rüssel über den Augen, der blind endigt.

Ethmozephalie: schwerer orbitaler Hypotelorismus mit 2 separaten Orbitae und Rüsselbildung über den Augen; keine normale Nase.

Zebozephalie: orbitaler Hypotelorismus und kleine rüsselartige Nase, die blind endigt. Gaumenspalte.

Pathologie: Holotelenzephalie und Aplasie von B. olfactorius und Hypophyse.

Häufigkeit: nicht bekannt

Prognose: Die Patienten sterben in den ersten Lebenstagen. Trisomie 13; 18p- Syndrom; Monosomie G; Monosomie G/ normale G-Gruppe Mosaik. Familiäre unbalancierte Translokation oder autosomal recessiv.

Literatur: Holmes 1972

3.2.6.11. 21-Ring-Chromosom (Antimongolismus)

Entwicklungsbesonderheit: niedriges Geburtsgewicht, auch bei Geburt zum Stichtag, körperliche und geistige Retardierung.

Statur:	Minderwuchs
Kopf:	Mikrozephalie
Gesicht:	Mikrognathie, Epikanthus, antimongoloider Lidachsenverlauf, Potter facies, Blepharochalasis.
Augen:	Katarakt, Strabismus.
Ohren:	große tiefsitzende Ohren
Nase:	prominent, breiter Nasenrücken.
Mund:	hoher enger Gaumen
Abdomen:	Inguinalhernie/ Scrotalhernie.
Genitalien:	Hypospadie, Kryptorchismus, kleiner Penis.
Gliedmaßen:	fak. Hüftgelenksabflachung
Dermatglyphen:	t' axialer Triradius, Vierfingerfurche, sonst normale Dermatoglyphen.
Nervensystem:	Hypertonie der Muskulatur
Weitere pathologische Veränderungen:	angeborene Herzfehler, Nierendysplasie, Pylorusstenose.
Labor:	Thrombozytopenie
Genetik:	21 Ring
Literatur:	Bergsma 1973 de Grouchy 1977 Magenis 1972 Olinici 1977 Reisman 1966 Warren 1970

3.2.6.12. G-Deletion (22) Syndrom II

Stichwörter:	22-Ring-Chromosome, partielle Monosomie 22, verschiedene Mißbildungen.
Entwicklungsbesonderheit:	niedriges Geburtsgewicht, Größen- und Entwicklungsverzögerung.
Kopf:	Mikrozephalie
Gesicht:	Ptosis, Hypertelorismus, Epicanthus, antimongoloider Brauenverlauf, flacher Nasenrücken.
Ohren:	große tiefsitzende Ohren
Mund:	gespaltene Uvula
Gliedmaßen:	cutane Syndaktylie von Zehen; vergrößert: acetabulae oder Winkel des Hüftgelenks, Genu recurvatum.
Nervensystem:	Hypotonie, Hypertonie, Anfälle; geistige und körperliche Retardierung.
Weitere pathologische Veränderungen:	Herzfehler
Genetik:	Ring 22 mit Teildeletion eines G-Chromosoms, möglicherweise Deletion am Chro. Nr. 22 (Ring 22, partielle Monosomie 22).
Dermatoglyphen:	Finger: Wirbelmuster vermehrt, eigentümliche Lage des 2. und 3. Triradius.
Intelligenz:	Oligophrenie
Literatur:	Bergsma 1973 Kučerova 1974 Magenis 1972 Warren 1970 Weleber 1968 (Ring G)

3.2.6.13. Down-Syndrom

Stichwörter:	Hypotonie, rundes flaches Gesicht, mongoloider Lidachsenverlauf, kleine Ohren.
Statur:	Länge und Gewicht unterdurchschnittlich
Kopf:	Brachyzephalie, Mikrozephalie.
Gesicht:	Flacher Nasenrücken, Epikanthus, mongoloider Lidachsenverlauf, kleine Nase.
Augen:	Hypoplasie der Iris, Brushfield spots.
Ohren:	klein, einfack strukturiert, oft übergefaltete Melix.
Mund:	vorstehende hypertrophierte gefurchte Zunge, kleiner Mund, enger kurzer Gaumen, mißgebildete kleine Zähne, (kongenitales Fehlen von Zähnen (Schneide); 3 Molaren, 2 Praemolaren).
Abdomen:	Rectusdiastase, Umbilicalhernie.
Genitalien:	Hypoplasie ♂, große Labia majora ♀ ;
Gliedmaßen:	Kurze Nacken, Hände, Füße und Finger breit und verkürzt, Klinodaktylie 5. Finger, Sandalenlücke, Überstreckbarkeit der Gelenke.
Haut:	Haarlinie geht bis tief in den Nacken, überschüssige Haut.
Dermatoglyphen:	Vierfingerfurche, einzelne Beugefalten, 5. Finger bei Klinodaktylie, distaler axialer Triradius, ulnare Schleifen auf allen Fingern.

Nervensystem:	muskuläre Hypotonie, die bei Älteren nicht mehr so ausgeprägt ist.
Intelligenz:	leichte bis schwere Retardierung
Weitere pathologische Veränderungen:	
	Kongenitaler Herzfehler, Duodenalatresie, M. Hirschsprung.
Labor:	fak. endokrine Erkrankungen
Genetik:	a) 47 % zusätzliches Chr. Nr. 21 Abhängigkeit vom Alter der Mutter b) Rest: 46 Chr. und Translokation eines langen Armes von extra Chr. 21 entweder zu D oder G-Chromosom. c) Trisomie 21 Mosaik bei b) und c) Ø Abhängigkeit vom mütterlichen Alter d) partielle Trisomie 21
Häufigkeit:	1 : 1 600 bei Müttern jünger als 20 1 : 75 bei Müttern über 40
Beratung:	Wiederholungsrisiko: 1 - 2 % bei Frauen unter 30 bei Translokation: 9 - 100 %.
Diff. Diag:	XXXXY, kongenitale Hypothyreose, zerebrohepatorenales Syndrom, 5p-.
Literatur:	Foxton 1965 Göllesz 1961 Holmes 1972 Spitzer 1967

3.2.6.14. XXXXX

Seit 1963 gibt es nur 4 beschriebene Fälle des Syndroms. Die meisten Angaben beziehen sich auf ein 16 jähriges Mädchen.

Kopf:	Mikrozephalie
Gesicht:	Hypertelorismus, Epikanthus.
Ohren:	tiefsitzend
Hals:	kurz
Brust:	infantilisiert
Genitalien:	spärliche Schambehaarung, vorpubertäre Geschlechtsmerkmale (-organe).
Rücken:	leichte Skoliose
Glieder:	überlappende Zehen, radioulnare Synostose.
Dermatoglyphen:	Bogenmuster Fingerbereich
Nervensystem:	geistige Retardierung, unkontrollierte Augenbewegungen.
Pathologie:	XXXXX; Non Disjunction in beiden Reifungsteilungen (Lenz), weiteres nicht bekannt.
Literatur:	Holmes 1972 Lenz 1976

XXXXY-Syndrom

Syndrom, dessen volles klinisches Spektrum noch nicht erfaßt ist. Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

Statur:	Höhe ist unterdurchschnittlich; Gewicht entweder normal oder niedriger.
Kopf:	Mikrozephalie, Dolicho-Brachyzephalie.
Gesicht:	Hypertelorismus, Epikanthus, Prognathie, flacher Nasenrücken.
Ohren:	entweder groß und mißgebildet oder klein und tiefsitzend.
Rücken:	Kyphose, Skoliose.
Genitalien:	postpubertärer kleiner Penis, Scrotum wenig gefältelt, Testes oft nicht deszendiert. Hodenanomalien.
Glieder:	Klinodaktylie, Hallux valgus.
Nervensystem:	Muskelhypotonie, Überstreckbarkeit der Gelenke. Oft geistige Retardierung.
Genetik:	Die 3 Extrachromosomen sollen durch 2 aufeinanderfolgende non-disjunction-Ereignisse bei Meiose oder Mitose zustande kommen, alle 4 x - Chromosomen entstammen dabei der mütterlichen Erbmasse.
Diff. Diag:	1. Down-Syndrom 2. Klinefelter-Syndrom 3. XXXY-Syndrom 4. Akromegalie-Syndrom
Literatur:	Holmes 1972 Turpin 1962

3.2.6.15. Trisomie 4p Syndrom

Stichwörter:	Contretyp zu 4p-
Entwicklungsbesonderheit:	unterdurchschnittliches Geburtsgewicht
Statur:	kurzer Nacken, Minderwuchs, plumper Körperbau.
Kopf:	Mikrozephalie/ Hydrozephalie, abnorme Schädelkonfiguration, flache Stirn, hervorspringende Glabella.
Gesicht:	volle Wangen
Augen:	Hypertelorismus, Enophthalmus, Fundus: Drudenpapillen, Pfeffer/ Salz Fundus.
Ohren:	tiefsitzende große Ohrmuscheln, dysplastisch, Scapha verkürzt, Helix abgeplattet.
Nase:	Hypoplasie, kugelig, plump, kurz, Abplasie der Nasenbeine, als Erwachsener Boxernase, Nasenflügel kaum profiliert, Philtrum flach.
Mund:	Makrostomie, Malocclusion, Progenie.
Thorax:	weiter Brustwarzenabstand
Gliedmaßen:	Muskelhypotonie, Syndaktylie (Zehe). (Klino-) Brachydaktylie.
Skelett:	(Tatzenhände) Rippenhypoplasie und Verschmälerung, Halb/ - Spaltwirbel, Gelenkkontrakturen, Claviculadeformation, Skoliose, Coxa valga. flache

	Pfannen, Hüftdysplasie.
Haut:	Hypertrichose der Arme und Beine, Pelzmützenbehaarung.
Dermatoglyphen:	normale Papillarleisten, Wirbelmuster kommen auf Fingerbeere bemerkenswert häufig vor. Zarte Vierfingerfurche.
Intelligenz:	hochgradiger Schwachsinn (Imbezillität).
Neurologie:	Hydrozephalus internus, Ossifikation verzögert, EEG: Frequenzverlangsamung, Hinweise auf Anfallsbereitschaft.
Genetik:	Meist liegt ursächlich eine familiäre Strukturanomalie am Chromosom Nr. 4 zugrunde, deshalb hohes Wiederholungsrisiko a) reziproke Translokation, b) perizentrische Inversion, c) bei leerer Elternanamnese Annahme spiegelbildlicher Duplikatur eines Teils von Nr. 4. Häufig sind kurze Arme akrozentrischer Chromosomen an Translokation beteiligt.
Literatur:	Bergsma 1973 Dallapiccola 1975 Kessel 1976 Metz 1973 Rethoré 1974 Yunis 1977

3.2.6.16. Edwards-Syndrom (Trisomie 18)

Stichwörter:	Faunartige Ohren, Mikrognathie, occipitale Vorwölbung, überlappende Finger, gehäuftes Vorkommen von Bogenmustern, flaches Becken, beträchtliche Wachstumsverzögerung, vorzeitiger Tod.
Entwicklungsbesonderheit:	niedriges Geburtsgewicht
Statur:	Minderwuchs
Kopf:	betonter Hinterkopf oder im Längsdurchmesser verlängerter Schädel, Mikrozephalie ist beschrieben.
Gesicht:	Hypertelorismus, Epikanthus, enge Lidspalte, hypoplastische Oberaugenwülste, Ptosis, Mikrogenie.
Augen:	Corneatrübung, Katarakt, Mikrophthalmus.
Ohren:	klein, tiefsitzend, gewöhnlich übergefaltete Helix.
Mund:	Lippen-Gaumenspalte
Thorax:	kurzes Sternum
Abdomen:	Inguinal- und Umbilicalhernie
Genitalien:	Testes Ø deszendiert, Labia majora hypoplastisch.
Gliedmaßen:	Ulnare Deviation im Handgelenk, 2. und 5. Finger sind nach medial gebogen. Beugekontrakturen der Finger, Syndaktylie, Calcaneo-Valgus.

Haut:	überschüssige Nackenhaut, hypoplastische Nägel, kapilläre Hämangiome.
Dermatoglyphen:	vorwiegend Bogenmuster auf den Fingern, Vierfingerfurche, radiale Schleifen vermehrt auf der Daumenspitze.
Nervensystem:	ausgeprägte psychomotorische Retardierung, Anfälle, Hypertonie, Hypotonie.
Weitere pathologische Veränderungen:	
	Gehirn: Corpus Callosum-Anomalien Arhinencephalie, Meningomyelozele, Heteropien finden sich periventrikulär, Innenohranomalien. Herzfehler (Atrio-Ventrikelseptumdefekt, offener ductus arteriosus), Osopathusatresie) Colonmalrotation.
Genetik:	Trisomie 18, durch Non-Disjunction 80 % freie homogene Tri. 10 % Mosaik Gynäkotropie, 75 % sind Mädchen.
Häufigkeit:	200 Fälle
Diff. Diag:	Pseudotrisomie 18, SLO, Silver Russel, Rubella, Trisomie 13.

Verwendete Literatur:

Holmes 1972
Shih 1974
Sumi 1970
de Toni 1970
Yunis 1977

3.2.6.17. XXY Klinefelter-Syndrom

Statur:	Hochwuchs, weibliche Körperform bei Miller. Grand: Länge und Gewicht unter 3. Perc. (erwachsen: Zwergwuchs).
Kopf:	Mikrozephalie
Gesicht:	asymmetrisch, prominente Brauen; hohe Wangenknochen, Epikanthus.
Nase:	Sattelnase
Mund:	dicke Lippen
Thorax:	Gynäkomastie
Gliedmaßen:	Überstreckbarkeit der Gelenke; Hüftdislokation.
Skelett:	Kyphoskoliose; Rippenhypoplasie, lumbaler Extrawirbel.
Genitalien:	hypoplastische Testes
Haut:	Dermatitis der Unterschenkel, Fehlen der sekundären Geschlechtsbehaarung; weiblicher Schambehaarungstyp.

Labor:	zyst. Pankreasfibrose mit Trypsin-mangel (Grand), Thyreoidea-Dysfunktion;
Intelligenz:	schwere geistige Retardierung; Ø weiteren neurologischen Ausfälle.
Nervensystem:	Taubheit, Anfälle, EEG: normal.
Genetik:	Polisomie x (2 - 4) } vor Einführung Mosaik (4 - 9) } der Band Technik Polisomie x (4,7) } XXY
Literatur:	Grand 1966 Miller 1967

3.2.6.18. Weitere Chromosomenanomalien, bei denen Mikrozephalien beschrieben werden

Geben die entsprechenden Autoren eine Chromosomenformel an, wird sie hier mitgeteilt, legen sich die Autoren in der Zuordnung nicht fest oder wurde die Chromosomenanalyse ohne die neueren Band-Techniken durchgeführt, möchte ich zur genaueren Information auf die Original-Artikel verweisen.
Diese Auflistung bringt Beispiele und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

A) Deletionen/ Defizienzen

Am Chromosom Nr. 1 (Turleau 1974)
46, XX, del (1) (q22q32)

Am Chromosom Nr. 7 (Kousseff 1977)
46, XY, del (7) (q32)

Am Chromosom Nr. 9 (Breg 1976)
46, XX, del (9) (qter → p 13:)

Am Chromosom Nr. 10(Shokeir 1975)
46, XY, del (10) (p13)

Am Chromosom Nr. 12(Magnelli 1975)
46, XX, del (12) (p12)
(Allerdice 1969; Deletion 12q)

Am Chromosom Nr. 13(Kučerova 1975)
46, XX, del (13) (q22)

Partielle Trisomie 15 (Mankinen 1976)
47, XX, +15, del (15) (q15)

B) Ringbildung

Am Chromosom Nr. 1 (Gordon 1964)
Am Chromosom Nr. 3 (Mukerjee 1966)
Am Chromosom Nr. 4 (Niss 1975; 46, XY, r(4)
Carter 1969, Dallaire 1969)
Am Chromosom Nr. 6 (Moore 1973)
Am Chromosom Nr. 7 (Zackai 1973)
Am Chromosom Nr. 8 (Pfeiffer 1973)
Am Chromosom Nr. 9 (Metatoxon 1977; 46, XY, r(9)
Fraisse 1974)
Am Chromosom Nr. 14(Tolksdorf 1970; Hofferek 1972)
Am Chromosom Nr. 18(Cenani 1969; 46, XX, r(18);
Dumars 1970; Cortesi 1971)
Am Chromosom Nr. 20(Atkins 1972)
Am Chromosom Nr. 22(Larget-Piet 1974)

C) Translokationen

Am Chromosom Nr. 2 und 3:(Fitzgerald 1974)
45, XY, t(2p-;3q+), i(2q+; 3p-

Am Chromosom Nr. 3 und 4:(Vogel 1975)
46, XY, t (3;4) (p27; q27)

Am Chromosom Nr. 10 und 14:(Yunis 1974)
46, XX t (14q+; 10q-)

D/E Translokation (Kabarity 1972)
44, XX, D-, E-/ 45, XX, D-,E, t(DqEq)

Unbalancierte 20/ 21 Translokation
(Holbek 1974; 45, XY, -20-21+t (20;21) (q13;q22))

Balancierte Translokation 22/11
(Oakley 1976; 46, XX, t(11;22) (q23;q11))

Partielle Trisomie 4p (Metz 1973 in der Folge
einer Translokation t (4p-22p+))

D) Inversion

Partialtrisomie 4q (Vogel 1975)
46, XX (4) (ptel → q34 :: q34 → q22 :: q34 → qtel)

E) Numerische Aberrationen

Trisomie 1 (Kushnick 1963)
Trisomie 8 (Neuhäuser 1975)
Trisomie 9 (Haslam 1973)
Partielle Trisomie 15 (Mankinen 1976)
47, XX, +15, del (15) (q15)

Trisomie 18/ Mosaik (Shih 1974; 46, XY/ 47, XY, +18)
Trisomie 22 (Bass 1973; 47, XX, +22)
Triploidie (Simpson 1972; 69 XXY
Emberger 1976; 69 XXX)
XXYY Schlegel 1965
46 XX/ 45 XO Mosaik (Graux 1970)
Monosomie 21 Mosaik (Emberger 1970)
45, XX, 21-/ 46, XX)
Kleines akrozentrisches Extrachromosom (Kaijser 1974)
Kleines metazentrisches Extrachromosom (Haberlandt 1971
Walbaum 1971)

3.2.7. Syndrome mit Mikrozephalie, deren Erblichkeit unsicher ist (VII)

▷ obligat

Alpers-Syndrom	Hypoplasia Ponto-neocerebellaris	Syndrom mit Mikrozephalie und Osteoporose	Syndrom mit vorzeitigem Altern	
+	+	+	+	1
-	-	+	+	2
-	-	-	-	
+	+	-	-	3
-	?	-	+	4
-	-	-	-	5
-		-	-	
-		+	+	6
-		+	+	7
(+)		(+)	+	8
-		-	-	9
-		-	-	
-		-	-	10
-		-	-	11
-		-	(+)	
-		-	+	12
Diffuse corticale Sklerose	Hypertonie	Pterygium colli	Scapula alata	13

▷ häufig			▷ fak.	
Vogelkopf-zwergwuchs mit vorzeitigem Altern	De Lange-Syndrom	Rubinstein-Taybi-Syndrom	Hallermann-Streiff-Syndrom	
+	+	+	(+)	1
-	+	+	-	2
+	-	-	+	
+	+	+	-	3
+	+	+	(+)	4
-	-	+	-	5
-	-	-	-	
+	+	+	(+)	6
+	-	+	+	7
+	+	+	+	8
+	+	+	+	9
-	-	-	-	
-	-	-	-	10
+	+	+	-	11
(+)	+	(+)	-	
(+)	+	+	-	12
Ptosis, spätere Manifest. der Mikroz.	Synophrys	Breite Daumen und Großzehen	Proportionierter Zwergwuchs Glossoptosis	13

3.2.7.1. Alpers-Syndrom

Stichwörter: Poliodystrophia cerebri progressiva, diffuse kortikale Sklerose.

Entwicklungsbesonderheit: Normale Entwicklung (einige Wochen, Monate oder Jahre), dann motorische oder geistige Retardierung mit fokalen oder generalisierten Anfällen.

Kopf: Mikrozephalie, die entweder bei Geburt schon vorhanden ist oder im Verlauf der weiteren Entwicklung auftritt.

Haut: Gelbsucht in den letzten Lebenswochen

Nervensystem: fokale oder generalisierte Anfälle, myoklonische Zuckungen, gelegentlich Blindheit, Choreoathethose, Tremor, Progression zu hochgradiger Demenz und spastischer Paralyse.

Pathologische Veränderungen: Komplette Demyelinisierung, Proliferation von Mikroglia; astrozyläre Gliosis besonders in der cerebralen Rinde, cerebellaren Rinde, Thalamus und Basalganglien; Leber: Fibrose, Entzündung, Gallengangsproliferation.

Labor: fak. gesteigerte Aminosäurenausscheidung. Luftenzephalographie: diffuse Erweiterung des Ventrikel-Systems.

Genetik: evtl. aut. rec.,
Ätiologie ist unbekannt. Es werden familiäre Fälle beschrieben;
es wird auch perinatale Anoxie oder Anoxie bei den Anfällen angenommen.
Evtl. Folge lang andauernder Anfälle. Evtl. kongenitaler metabolischer Defekt.

Häufigkeit: wenige Familien- und Einzelfälle

Diff. Diag: Hyperammonämie,
Tay-Sachs.

Verwendete Literatur:

Blackwood 1963
Holmes 1972
Werfing 1967
Witkowski 1976

3.2.7.2. Hypoplasia ponto-neocerebellaris

Krankheitsbild geprägt von
Mikrozephalie und motorischer Unruhe mit unspezifischen Hyperkinesen, psychomotorischem Entwicklungsstillstand, tonisch-klonischen Krämpfen z.T. vom BNS-Typ; Muskelhypertonie und Allgemeinveränderungen im EEG. Diagnose, da klinische Erscheinungen sehr multiform, meist erst postmortal.

Histologie: Aufgliederung des Dentatumzellbandes

in zahlreiche kleine Zellinseln, Verschmächtigung des Brückenfußes, mangelnde Fältelung des Oliven-Zellbandes.

Literatur: Pfeiffer 1977

3.2.7.3. Fallbeschreibung: Mikrozephalie und Osteoporose

Statur: Minderwuchs
angedeut. Pterygium colli

Kopf: konnatale Mikrozephalie

Augen: Strabismus convergens, leichte Blaufärbung der Skleren.

Ohren: große, schlecht modellierte Ohrmuscheln.

Mund: breiter, offener Mund, Speichelfluß.

Gliedmaßen: BWS-Kyphose

Intelligenz: Oligophrenie

Weitere pathologische Veränderungen:
Generalisierte Osteoporose, Knochen sind leicht biegsam und elastisch, Brüche erfolgen ohne Splitterung, Heilung fast ohne Kallusbildung.

Labor: Hypercalciurie, leichte Hypophosphatämie.

Verwendete Literatur:
Fanconi 1975

3.2.7.4. Syndrom mit vorzeitigem Altern

Statur:	Minderwuchs
Kopf:	Mikrozephalie
Augen:	Fundus: enge geschlängelte Silberdrahtarterien, keine Hämorrhagien oder Exsudate.
Mund:	bläulich pigmentierte glatte Zunge, ohne Papillenmuster, vergrößerte Gingiwa. Fehlen der Gaumenfältelung, starker Kariesbefall, Taurodontie, Periodontitis.
Thorax:	asymmetrisch
Genitalien:	Kryptorchismus bds.
Gliedmaßen:	Skoliose, genu valgus bds., flügelartige scapulae.
Haut:	spärlich feines Haar mit vorzeitgem Ergrauen, Fehlen der Achsel- oder Schambehaarung. Die Haut ist rauh, Hyperkeratose, blutende Hautläsionen, im Bereich der Beugefalten. Besonders betroffen: Hand, Knie, Ellenbogen, Fuß. Zehen und Fingerspitzen sind weniger durchblutet. Nägel an den Fingern und Zehen sind entweder hypoplastisch oder fehlen gänzlich. Fehlen der Schweißporen an der Hand.

Dermatoglyphen: Vierfingerfurche
Intelligenz: Oligophrenie
Weitere pathologische Veränderungen:
vermehrte Knochenbrüchigkeit, niedriger Blutdruck, A. radialis und A. dorsalis pedis, Puls abgeschwächt.
Labor: "total active rosette forming cells" stark erniedrigt.
Genetik: normales Chromosomenmuster. Mutter starb an "einer Art Anämie".
Verwendete Literatur:
Salinas 1977

3.2.7.5. Vogelkopfzwergwuchs mit Zeichen vorzeitigen Alterns

Stichwörter: Proportionierter Zwergwuchs, gradueller Beginn des Vogelkopfaussehens, bilaterale Ptosis, vorzeitiges Ergrauen, Verlust des Kopfhaares, kurze Hände und Füße.
Entwicklungsbesonderheit: normales Geburtsgewicht, sich langsam entwickelnder Vogelkopf (mit 9 Jahren nicht anwesend, mit 19 Jahren ausgeprägt).
Kopf: Kraniotabes, Stirnhöcker, tiefer Nackenhaaransatz.

Gesicht:	Mikrognathie
Augen:	tiefsitzende Ohren
Nase:	schnabelförmig gebogene Nase
Mund:	hoher Gaumen, Karies, Malocclusion.
Thorax:	weit auseinanderstehende Brustwarzen
Abdomen:	Inguinalhernie
Genitalien:	langer Penis, weiblicher Schambehaarungstyp.
Gliedmaßen:	Skoliose, leichte Kyphose, allgemein osteoporotische und unterentwickelte Knochen; kurze und breite Finger, Wirbelverschmelzung BWS, Dorsalflektion im Metatarsalphalangealgelenk.
Haut:	Mit 1 Jahr Ekzem an Kopfhaut, Gesicht, Rücken. Mit 19 Jahren Ergrauen des Kopfhaares und Alopexie; Fehlen von Subcutanfett an Händen.
Dermatoglyphen:	normal, vermehrte Anzahl kurzer palmarer Beugefalten.
Stimme:	leise
Nervensystem:	Hypertonus und verstärkte Reflexe EEG: Zeichen für Reduktion von Gehirn unilateral.
Intelligenz:	Subnormalität
Weitere pathologische Veränderungen:	hypoplastische Aorta, wiederholt unklare Verstopfung/ Durchfälle.
Labor:	normale Nervenleitgeschwindigkeit, basophile Kollagendegeneration.

Diff. Diag: Werner-Syndrom,
Seckel-Syndrom,
Hallermann-Streiff,
Cockayne-Syndrom,
Rothmund-Thomsen.

Verwendete Literatur:
Fitch 1970

3.2.7.6. De-Lange-Syndrom

Stichwörter: Minderwuchs, Mikrozephalie, charakteristische Physiognomie und Stimme, Mißbildung der oberen Extremitäten, psychomotorische Entwicklungsverzögerung.

Statur: Mangelgeburt: Länge und Gewicht < 3 %.

Kopf: Mikrozephalie, Brachyzephalie.

Gesicht: Nase hat breite, flache Wurzel, deutliche Stufenbildung, dann zu kleine Weichteilportion, schmale seitlich divergierende nach vorn gerichtete Öffnungen.
Lidspalten eng, klein, leicht antimongoloid gestellt. Hypognathie.

Augen: Strabismus, Ptosis, Nystagmus, Mikrophthalmie, Optikusatrophie.

Mund: klein, abwärts gerichtete Mundwinkel, 10 % Gaumenspalte, schmales Lippenrot, karpfenähnlich.

Ohren:	große, schlecht modellierte Ohrmuscheln.
Genitalien:	♂ Geschlecht: Hypoplasie, Hypospadie, Kryptorchismus, ♀ Geschlecht: hypoplastisch.
Gliedmaßen:	Brachymetakarpie, Brachyphalangie, spitzenwärts sich verjüngende Finger, Klinodaktylie, proximal ansetzender, meist adduzierter Daumen, Hypoplasie und abnorme Form des Metacarpale I und Mittelphalanx V.
Haut:	Hypertrichose am Körper, Kopfhaar lang, strähnig, oft wenig dicht, unscharfe Grenze bis tief in die Stirn, Schläfe und Nacken starke Brauen, Synophrys, lange Wimpern.
Dermatoglyphen:	Vierfingerfurche, rudimentäre oder primitive Ausbildung der Hautleisten und Dissoziationen in verschieden starkem Ausmaß. Mangelhafte Differenzierung der Epidermis.
Stimme:	auffallend rauh, tief, schwach.
Nervensystem:	gesteigerter Muskeltonus, Spastik, 10 % Krampfleiden.
Intelligenz:	meist weniger 50, einige sind nur schwach retardiert.
Weitere pathologische Veränderungen:	cardiale Anomalien
Genetik:	Annahme eines uneinheitlichen polyätiologischen Mißbildungssyndroms.

Geschwisterfälle sprechen für autosomal recessiv; sporadische Fälle können dominante Neumutationen sein. Es werden auch schwer erkennbare Deletionen als Ursache diskutiert.

Häufigkeit: über 200 Fälle

Diff. Diag: Rubinstein-Taybi-Syndrom, SLO.

Beratung: Bei mehr als 2 Merkmalsträgern in Geschwisterschaft ist von weiterer Schwangerschaft abzuraten. Wiederholungsrisiko bei Angehörigen 2 - 5 %.

Literatur:
Gerald 1967
Gibson 1964
Holmes 1972
Jervis 1963
Mc Arthur 1967
Verma 1970
Vischer 1965
Walbaum 1969
Witkowski 1976

3.2.7.7. Rubinstein-Taybi-Syndrom (Broad-thumbs-Syndrome)

Stichwörter: Eigenartige Physiognomie, Verbreiterung des Daumens und Großzehs, geistige Retardierung.

Entwicklungsbesonderheit:	schwierige Aufzucht, Retardation.
Statur:	Minderwuchs unter 3.Percentile
Kopf:	54 von 96 sind mikrozephal
Gesicht:	Epikanthus, antimongoloider Lidachsenverlauf, Hypertelorismus, nach unten geschwungene Brauen, schwere Brauen, schnabelförmig gebogene Nase, leichte Retrognathie, Ptosis, Nasenseptumdeviation, koboldartiger Gesichtsausdruck.
Augen:	Strabismus, Refraktionsanomalie, Katarakt, verschlossener Ductus nacolacrismalis.
Mund:	schmaler, hochgewölbter Gaumen.
Thorax:	akzessorische Brustwarzen
Genitalien:	meist undeszendierte Hoden
Gliedmaßen:	Breite Endphalangen der Daumen und Großzehen; weitere Finger öfter plumper als normal, oft radiale Deviation, Überstreckbarkeit der Gelenke, Hypotonie, Anomalien von Wirbelsäule und Rippen.
Haut:	Kapillare hämangiome Stirn, hinterer Nacken, tiefer Rücken; gehäufte starke dunkle Behaarung über dem gesamten Körper; Hypertrichose, Lanugo.

Dermatoglyphen:	lebhafte Muster zwischen Thenar und 1. Interdigitalraum
Stimme:	Stridor
Nervensystem:	Anfälle
Intelligenz:	geistig retardiert
Weitere pathologische Veränderungen:	angeborene Herzfehler
Labor:	pathologisches EEG, oft verzögertes Knochenalter.
Genetik:	kryptisch reziproke Translokation vermutet, autosomal rec. nicht auszuschließen.
Häufigkeit:	über 100 Fälle
Diff. Diag:	Treacher Collins Syndrom, Apert's-Syndrom, Pfeiffers-Syndrom, Seckels-Vogelkopfzwerge, Cockayne-Syndrom, Frontodigital-Syndrom.
Beratung:	Risiko für Geschwister gering
Verwendete Literatur:	Grävinghoff 1970 Holmes 1972 Murken 1968 Rubinstein 1969

3.2.7.8. Dysmorphia mandibulo - oculo - facialis
Hallermann-Streiff-Syndrome

Stichwörter: Proportionierter Zwergwuchs, normale

	Intelligenz, kongenitaler Katarakt, Mikrophthalmie, Dyszephalie mit Mandibulahypoplasie und Nasenknorpelhypoplasie, Hypotrichosis, Hautatrophie am Kopf und Nase. Zahnanomalien.
Statur:	proportionierter Zwergwuchs
Kopf:	offene Suturen und Fontanellen, Brachyzephalie, gelegentl. Mikroz., Hypotrichosis der Kopfhaut. Frontal und occipital ausladende Kopfform.
Gesicht:	klein, lange dünne schnabelförmige Nase, fliehendes kleines Kinn und seltsam geformter oft vorstehender Schädel.
Augen:	Mikrophthalmie, blaue Skleren, kongenitaler Katarakt, chorioretinale Atrophie, Nystagmus, Strabismus, peripapillare chorioideale Atrophie.
Nase:	dünn, oft gebogen.
Mundbereich:	überzählige Zähne, natale Zähne, Glossoptosis, Spitzbogengaumen.
Gliedmaßen:	Syndaktylie
Haut:	Atrophie im Schädel und/ oder Gesichtsbereich, Hypotrichosis von Kopfhaut, Augenbrauen und Wimpern.

Weitere pathologische Veränderungen:

Hypoplasie von Rippen und Schlüsselbein, Lordose, Skoliose, Spina bifida.

Intelligenz:	normal
Labor:	Retardiertes Knochenalter, verminderte thorakale Compliance, Wachstumshormon war nach Arginin-Infusion beträchtlich erhöht.
Genetik:	nicht klar: evtl. aut. rec., evtl. aut. dominant; erhöhtes väterliches Alter kann Grund für die Neumutation sein.
Häufigkeit:	ca. 50 Fälle
Diff. Diag:	1. Progerie (Hutchinson-Gilford) 2. Mandibulofaciale Dysostosis 3. Cleidocraniale Dysostosis 4. Oculodentodigitale Dysplasie
Beratung:	med.-gen. Prophylaxe
Literatur:	Bergsma 1973 Lamy 1965 Nevin 1974 Russel 1970 Woillez 1968

3.2.8. Syndrome mit exogen bedingter Mikrozephalie (VIII)

▷ obligat ▷ häufig ▷ fakultativ

Fetales Alkohol-Syndrom	Strahlen-embryopathie	Konnatale Zytomegalie	Embryopath. Hydantoin-Syndrom	
+	+	(+)	(+)	1
+	+	+	+	2
-	-	-	-	
+	+	+	-	3
(+)	-	+	(+)	4
-	-	-	+	5
-	-	-	-	
(+)	+	-	+	6
-	+	-	+	7
+	+	+	+	8
+	-	-	-	9
-	-	-	-	
-	-	+	-	10
+	-	-	+	11
+	+	-	(+)	
+	-	-	-	12
Prä- und postnatale Dystrophie	Okuläre Mißbildungen	Hepatosplenomegalie	Endphalangenhypoplasie	13

Kindesmiß-handlungs-Syndrom	Röteln-embryopathie	Perinatale Herpes simplex-Infektion	Sabin-Feldmann-Syndrom	
(+)	(+)	+	+	1
(+)	(+)	-	-	2
-	-	-	-	
+	+	+	+	3
+	(+)	+	+	4
-	-	-	-	5
-	-	-	-	
(+)	-	-	-	6
(+)	-	-	-	7
+	+	+	+	8
-	-	-	-	9
-	-	-	-	
+	+	-	-	10
-	+	-	-	11
-	+	-	-	
-	-	-	-	12
Evtl. Hydro-zele	häufig Dystrophie	evtl. Hydro-zephalie	Toxoplasmose-nachweis dir. und serolog. negativ	13

▷ selten

Konnatale Toxoplasmose	Thalidomid-Embryopathie			
+	-			1
-	-			2
-	-			
+	-			3
+	-			4
-	-			5
-	-			
-	+			6
-	-			7
+	+			8
-	-			9
-	-			
-	-			10
-	+			11
-	(+)			
-	-			12
häufig Hydrozephalie				13

3.2.8.1. Fetales Alkoholsyndrom

Stichwörter:	Mikrozephalie, Debilität, Epikanthus, psychomotorische Entwicklungsverzögerung. Mütterlicher Alkoholkonsum, prä- und postnatale Dystrophie (Zwergwuchs).
Entwicklungsbesonderheit:	5 von 13 Patienten aus Beckenendlagen (normal 3 %), Gedeih- und Trinkschwäche.
Statur:	Praenatales und postnatales Wachstumsdefizit, das mehr die Länge als das Gewicht betrifft.
Kopf:	Mikrozephalie (entwickelt sich mit zunehmendem Lebensalter deutlicher).
Gesicht:	kurze schmale Lidspalte, Epikanthus, Maxilla-Hypoplasie, Mikrognathie und Retrognathie, fak. prämature Synostose mit Trigonozephalus; Ptosis.
Augen:	Mikrophthalmie
Ohren:	unvollständige Entwicklung der oberen Helixes

Mund: Gaumenspalte, Mikrostomie.

Genitalien: Anomalien der äußeren Genitalien (Hodenhochstand; Klitorishypertrophie); Hypospadie.

Gliedmaßen: Einschränkung der Ellenbogenbeweglichkeit.
Bewegungsstörungen an den Metacarpophalangeal- und Interphalangealgelenken.
Hüftdysplasie.

Haut: Kapilläre Hämangiome

Dermatoglyphen: 81 % scharf abgeknickter Zwischenfingerabschnitt der Dreifingerfurche, rudimentäre Fünffingerfurche und deutlich ausgeprägte Daumenfurche.

Nervensystem: Gehirnsektion: Organisationsstörung neuronaler und gliöser Elemente, Corpus Callosum Agenesie, Störungen der Motorik; Hyperaktivität;

Intelligenz: IQ schwankt zwischen 50 und 83

Weitere pathologische Veränderungen:
Ventrikelseptumdefekt; andere Herzfehler.

Labor: In den ersten 24 Stunden unerklärliche Hypoglykämie mit darauffolgender Hypocalcämie und Hyperbilirubinämie bei Jones (1 Fall).

Ätiologie/ Pathogenese:
Jahrelanger Exzessiver Alkoholgenuss der Mutter auch während der Schwanger-

schaft. Es wird eine direkt toxische Wirkung des Äthanols, der die Placenta frei passieren kann, angenommen.
Im Tierversuch: Verringerung der Größe und Menge der Nachkommen als direkter Alkoholeffekt.

Häufigkeit: vorläufige Angabe der Wahrscheinlichkeit von 32 % - 50 % bei stärkerem Alkoholkonsum während der Schwangerschaft. Allein an Tübinger Universitätsklinik 76 Kinder erfaßt.
3 Schweregrade:
I: Mikrozephalie, Minderwuchs, Untergewicht, leicht Oligophrenie.
II: Symptome aus I und weniger auffällige craniofaziale Dysmorphie; mässige neurolog. Auffälligkeiten.
III: Nahezu alle der aufgeführten Symptome vorhanden.

Diff. Diag: 18 Trisomie,
Cornelia-de Lange-Syndrom,
Noonan-Syndrom.

Beratung: Schwangerschaftsunterbrechung aus sozialer Indikation,
Entziehungsbehandlung.

Verwendete Literatur:

Jones 1973
Manzke 1975

Neuhäuser 1974; Palmer 1974
Majewski 1977
Majewski 1976
Saule 1974
Tze 1975

3.2.8.2. Strahlenembryopathie-Syndrom

Stichwörter:	Strahlenbelastung während der Schwangerschaft bis 15. Woche. Therapeutische oder zufällige Bestrahlung.
Entwicklungsbesonderheit:	stark verzögerte Entwicklung
Statur:	Untergewichtigkeit, Zurückbleiben im Längenwachstum.
Kopf:	Mikrozpehalie
Gesicht:	Verbreiterung der Nasenwurzel, Epikanthus (verliert später an Deutlichkeit).
Augen:	Mikrophthalmie, Aplasie, Atrophie des Nervus Opticus Myopie, Mikrokornea, Colobom von Netz- und Aderhaut, Chorioretinitis, Strabismus, Nystagmus, Linsentrübungen, albinotischer und pigmentarmer Fundus, Pigmentflecke der Retina.
Mund:	Zahndurchbruch verzögert und Irregularität
Genitalien:	Hypospadie

Gliedmaßen: Hüftdislokation, Phalangenaplasie, Spaltbildungen.

Nervensystem: Epilepsie, Gehstörungen.

Intelligenz: leichte bis schwere Oligophrenie

Weitere pathologische Veränderungen:
Veränderungen am lymphatischen Gewebe. Verringerung des Gewichts von Leber, Niere und Milz. Sternberg meint, daß statistische Daten auf eine erhöhte Leukämieration nach intrauteriner diagnostischer Bestrahlung in der Kindheit hindeuten.

Labor: hämatologische Zellreifungsstörungen, verstärkt Chromosomenaberrationen.

Pathogenese: Bestrahlung des graviden Uterus durch ionisierende Strahlen während der Zeit der Organogenese (15. - 42. Tag), während der darauffolgenden Wochen und Monate bei entsprechend größeren Dosen.

a) Falk 1959 berichtet über Mikrozephalie nach zweimaligem diag. Radiojodspeichertest am 25. und 40. Tag der Schwangerschaft.

b) Dosen zwischen 30 und 250 r bei therapeut. Röntgenbestrahlungen des Beckens (Murphy).

c) Radioaktive Strahlung:
Entfernung 1200 m vom Hypocenter der Atombombe in Japan.

Beratung: Therapeutischer Abort bei erfolgter Bestrahlung während der Schwangerschaft. (Sternberg sagt, daß man eine Röntgenbehandlung nicht fürchten soll und auch während der Schwangerschaft, wenn sie wirklich angezeigt ist, durchführen kann).

Diff. Diag: Hallermann-Streiff-Syndrom,
Pätau-Syndrom,
Kongenitale Virusinfektionen,
Trisomie 13, Trisomie 18,
Fanconi-Syndrom.

Verwendete Literatur:

Brown 1964
Falk 1967
Grimm 1967
Kučerova 1970
Miller 1976
Murphy 1942
Plummer 1952
Sternberg 1973
Töndury 1963
Troup 1971
Miller 1976
Wood 1967
Zappert 1927

3.2.8.3. Konnatale Zytomegalie

Stichwörter: IGR mit Hepatosplenomegalie, Purpura, Gelbsucht, Erythroblastose und Thrombozytopenie, intrakranielle Verkalkungen, Mikrozephalie.

Entwicklungsbesonderheit: Die Manifestation ist verschieden, je nachdem der Prozeß zu Geburt abgeschlossen ist oder nicht.

Statur: niedriges Geburtsgewicht, Minderwuchs.

Kopf: 40 % Mikrozephalie

Augen: Mikrophthalmie, Chorioretinitis, Strabismus, Nystagmus, Opticusatrophie.

Abdomen: Hepatosplenomegalie kann bei Geburt vorhanden sein, die einige Monate persistiert. Beim ♂ Geschlecht Inguinalhernie, indirekt.

Haut: Ikterus, Petechien; neonatal thrombozytopenische Purpura.

Nervensystem: athethoide Bewegungsunruhe, sensoneuraler Hörverlust, Blindheit, spastische Quadriparese, Anfälle, Hypotonie der Extremitäten.

Intelligenz: von normal bis geistig schwer retardiert (zusammenhängend mit der Schwere der neurologischen Erscheinungen und im Zusammenhang mit Mikrozephalie.)

Weitere pathologische Veränderungen:
Riesenzellen finden sich in allen Organen, periventrikuläre Verkalkungen,

ventrikuläre und subarachnoidale Hämorrhagien, nekrotisierende Encephalitis, Polygyrie, Mikrogyrie, Hydrozephalie, Porusbildung.

Labor: Thrombozytopenie oder Petechien, hämolytische Anämie. Intermittierende Ausscheidung von Tubulusepithalien und Riesenzellen im Urin. Nachweis des Virus im Urin, Zytomegalus-Komplement-bindende Antikörper; Test auf fluoreszierende Antikörper für Zytomegalus Virus; Nachweis auch durch Biopsie oder Gewebekultur möglich. Bei den Patienten mit Mikrozephalie ist der Antikörpertiter signifikant höher als bei Erkrankten ohne M. (Peller).

Ätiologie: Intrauterine Infektion mit Zytomegalusvirus

Häufigkeit: 6 % von 198 Bostoner und Philadelphia Schwangerschaften

Diff. Diag: kongenitale Syphilis,
Toxoplasmose,
tuberöse Sklerose.

Beratung: Infektion in 2 aufeinanderfolgenden Schwangerschaften werden beschrieben.

Verwendete Literatur:

Berenberg 1970
Fleissner 1971

Holmes 1972
Hanshaw 1966
Harris 1974
Nakao 1970
Peller 1978
Rath 1965

Kommentar: Das klinische Bild wechselt stark von Generalisation mit Hepatosplenomegalie, Ikterus und ZNS-Ausfällen bis zur normalen Entwicklung bei nachgewiesener Virurie. Einige anscheinend normale Fälle entwickeln neurologische Symptomatik im späteren Leben, während sie bei einigen, bei Geburt vorhanden, später verschwanden.

3.2.8.4. Embryopathisches Hydantoin-Syndrom

Stichwörter: Komplexes multiples Dysmorphie-Syndrom unter Langzeithydantoinmedikation während der Frühschwangerschaft.
Entwicklungsbesonderheit: Entweder Frühgeburt oder pränataler Minderwuchs bei voll ausgetragener Schwangerschaft.
Statur: Minderwuchs
Kopf: konnatale Mikrozephalie (29 %), Schädelasymmetrie; Wulstbildung im Bereich von Schädelnähten (34 %) infolge vorzeitigen Nahtverschlusses; verzögerter Fontanellenschluß.

Gesicht: LKG-Spalte; Epikanthus (46 %), Hypertelorismus (23 %); Ptosis;
Augen: Strabismus
Ohren: abstehende dysplastische, tief oder schräg angesetzte Ohrmuscheln.
Nase: sehr tief eingezogener verbreiterter Nasensattel (66 %), kurze aufwärts gerichtete Nasenspitze (46 %).
Mund: groß, vorspringende Lippen.
Thorax: weiter Abstand hypoplastischer Mamillen
Abdomen: Nabel: Leistenhernie (26 %)
Genitalien: Skrotumdysplasie
Gliedmaßen: Hypoplasie der Endphalangen der Finger und / oder Zehennagelhypo- - bis aplasie (34 %). 3-gliedriger Daumen. Hypoplasie ist auf Ulnarseite der Hand stärker ausgeprägt. fak. Wirbel-, Sternum-, Rippendysplasien.
Haut: fak. hyperpigmentierte Hautläsionen, fak. Halspterygium, fak. tiefer nuchaler Haaransatz.
Intelligenz: viele sind oligophren, IQ unter 85, einige haben normale Intelligenz.

Weitere pathologische Veränderungen:
· angeborene Herzfehler

Ätiologie/Pathogenese:
Einzelheiten unbekannt.

	Langzeithydantoinmedikation während der Frühschwangerschaft (z.B. Epanutin, Phenhydan, Zeretropil)
Häufigkeit:	125 Fälle jährlich 10 % der exponierten Schwangerschaften 20 % mit leichteren Manifestationen Wiederholungsrisiko: sehr hoch
Diff. Diag:	Embryopath. Alkoholismus-Syndrom, Ullrich-Turner-Syndrom, Noonan-Syndrom.

Verwendete Literatur:

Leiber 1976

3.2.8.5. Kindesmißhandlungssyndrom

Stichwort:	Kindesmißhandlung und Folgen
Fakultatives Auftreten von:	
Statur:	meist in Höhe und Gewicht unterdurchschnittlich, mangelnde Hautpflege und Unterernährung.
Kopf:	Mikrozephalie (M. als Folge subduraler Hämatome), Hydrozephalie, Schädelfrakturen.
Gesicht:	zu achten auf Weichteilverletzungen, Hautblutungen.
Augen:	Optikusatrophie, Retinahämorrhagien,

	träge Pupillenreaktionen.
Gliedmaßen:	multiple Knochenfrakturen in verschiedenen Heilungsstufen auch Epiphysenlösungen.
Haut:	zu achten auf Hämatome, Purpura, Brandwunden, Schürfwunden, Kratzwunden.
Nervensystem:	je nach Schwere der Mißhandlung Hör- und Sehvermögen eingeschränkt bis verloren. Bewußtseinsverlust; Spastik, Anfälle.
Intelligenz:	mikrozephale Kinder sind hochgradig retardiert. Psychosoziale Retardation.
Labor:	fak. blutiger Liquor, subdurale Hämatome bei Kopf-Trauma, Knochenbrüche auf Röntgenaufnahmen.
Ätiologie:	Schütteln, Schwingen, Schlagen, Schleudern, Faustschläge.
Prognose:	Von den Kindern, die zu ihren Eltern zurückkommen, wurden 5 % getötet, 35 % nochmals schwer verletzt.
Diff. Diag:	1. Skorbut 2. Kongenitale Syphilis 3. Osteogenesis imperfecta 4. angeborene verminderte Schmerzempfindlichkeit

Verwendete Literatur:
Holmes 1972
Leiber-Olbrich 1973
Oliver 1975
Schmitt 1975

3.2.8.6. Gregg-Syndrom - Embryopathia rubeolosa
Röteln-Embryopathie

Stichwörter:	Klassische Trias: Katarakt, Taubheit, Herzfehler; Blindheit, Mikrozephalie, geistige Retardierung.
Entwicklungsbesonderheit:	pränatale Dystrophie 2/3, Fütterungsschwierigkeiten.
Statur:	bei vielen in Länge und Gewicht verringert
Kopf:	11,2 % Mikrozephalie
Augen:	Cataracta congenita 60 %, oft Mikrophthalmie, Hydroopthalmus congenitus, Pseudoretinitis pigmentosa 21 %, Hornhauttrübung, Irisdysplasie, Kolobom, Strabismus divergens, Nystagmus, Opticusatrophie.
Ohren:	Innenohrschädigung: Schwerhörigkeit alle Grade bis zur Taubheit, Gleichgewichtsstörungen, Ohrmißbildungen.
Mund:	verspätetes Durchbrechen der Milchzähne, Schmelzhypoplasie, Formanomalien, erhöhte Kariesanfälligkeit.

Abdomen: fak. Hepatosplenomegalie, indirekte Inguinalhernie.
Genitalien: Hypospadie, Kryptorchismus.
Gliedmaßen: fak. Verkalkungsstörungen der langen Röhrenknochen, angeborene Hüftdislokation.
Haut: fak. thrombozytopenische Purpura
Nervensystem: Epilepsie, spastische Diplegie.
Intelligenz: 1/3 der Fälle sind geistig retardiert
Weitere pathologische Veränderungen:
pathologische Herzgeräusche, 50 % offener Ductus Botalli, Ventrikel-Septumdefekte.
Charakteristische Veränderungen im Röntgenbild:
Metaphyseale und juxtametaphyseale Bereiche:
verdünnte Zonen, feine longitudinale Streifung. Besonders auffallend in den langen Röhrenknochen.-
Labor: 1 : 4 Titer gibt 94 % Sicherheit intrauteriner Infektion bei Kindern, die älter als 6 Monate sind.
Test auf neutralisierende Antikörper zur Diagnostik.
Ätiologie: Intrauterine Infektion des Embryos durch Erstinfektion der Mutter mit Röteln-Virus mit Virämie während der empfindlichen Phase der Keimes-

entwicklung der Schwangerschaft.

Häufigkeit: Während Epidemien 1 : 100; postepidemische Jahre: 1 : 10 000.

Diff. Diag: Kongenitale Syphilis, Erythroblastosis fetalis, Idiopathische Hypercalcämie.

Beratung: Impfung aller Kinder zur primären Bekämpfung. Infektion im 2. Schwangerschaftsmonat, nur 12 - 16 % Wahrscheinlichkeit für gesundes Kind.
3. Schwangerschaftsmonat: Schädigungsrate 33,4 %.

Verwendete Literatur:

Bergsma 1973
Fleissner 1971
Giles 1965
Hoff 1960
Holmes 1972
Küntzel 1955
Macfarlane 1975
Plotkin 1967
Töndury 1954
Walls 1965

3.2.8.7. Perinatale Herpes simplex-Infektion

Entwicklungsbesonderheit: Meist werden die Zeichen einer

	Infektion erst einige Tage nach Geburt bemerkt.
Statur:	niedriges Geburtsgewicht
Kopf:	Mikrozephalie, Hydrozephalie, Porenzephalie.
Augen:	Mikrophthalmie, Konjunktivitis, Retinadysplasie, Chorioretinitis, Keratitis.
Mund:	Gingivostomatitis
Abdomen:	Hepatosplenomegalie
Haut:	einige Tage post partum; Bläschen auf der behaarten Kopfhaut vereinzelt oder in Haufen, Zyanose, Petechien, Ikterus.
Nervensystem:	Meningoenzephalitis; diff. Hirnschaden, Anfälle.
Intelligenz:	geistig retardiert
Weitere pathologische Veränderungen:	
	Intrakranielle Verkalkungen, respiratorische Schwierigkeiten.
Labor:	Owl-eye inclusion bodies im Urin; während der anfänglichen Infektion: IgM Anstieg Herpes Virus. Leberfunktionstests oft pathologisch: Blutungsneigung.
Ätiologie/ Patho:	1. Aszendierende Infektion von den mütterlichen Genitalien. 2. Infektion während der Passage des Genitalkanals. 3. Transplazentar.
Häufigkeit:	1 : 1000 - 1500 Schwangerschaften

Diff. Diag: angeborene Syphilis,
Toxoplasmose,
Zytomegalusvirus,
Rubella,
bakterielle Infektionen,
Erythroblastosis fetalis.

Beratung: Gamma-Globuline

Verwendete Literatur:

Echeverria 1973
Florman 1973
Harris 1974
Holmes 1972

3.2.8.8. Sabin-Feldmann-Syndrom

Krankheitsbild wie bei kongenitaler Toxoplasmose, jedoch ohne direkten oder serologischen Toxoplasmosenachweis.

Literatur: Leiber-Olbrich 1973

3.2.8.9. Angeborene Toxoplasmose

Stichwörter: hohe Antikörpertiter im mütterlichen und kindlichen Serum, Hydro/ Mikrozephalie, Chorioretinitis, cerebrale Verkalkungen durch intrauterine Infektion.

Entwicklungsbesonderheit:	Spektrum von Totgeburt bis im wesentlichen gesunden aber infiziertem Neugeborenen.
Kopf:	Hydrozephalie (häufiger), Mikrozephalie.
Augen:	90 % Chorioretinitis, fokale Pigmentablagerungen der Retina, Opticusatrophie, Mikrophthalmie, Nystagmus, Katarakt, Glaukom.
Abdomen:	Hepatosplenomegalie bei Geburt
Extremitäten:	Extremitätenspastik
Haut:	fak. Petechien, Purpura Pallor, Ikterus.
Nervensystem:	epileptische Manifestation, sensoneurale Taubheit, psychomotorische Retardation, Meningo-Encephalo-Myelitis am intensivsten im Cortex, Basalganglien und periventrikulär. Miliare Granulome und Nekrosebezirke, Gliosis und Verkalkungen, Hydrozephalus internus kann entstehen durch Ependymitis des Aquaductus Sylvii.
Intelligenz:	Oligophrenie
Weitere pathologische Veränderungen:	intrakranielle Verkalkungen
Labor:	IgM Test auf fluoreszierende Antikörper; Sabin-Feldman Test; Antikörpertiter bei kongenitaler Toxoplasmose liegt bei 1 : 256.

Ätiologie:	Transplazentare uterine Erstinfektion mit Toxoplasma gondii. Abort erfolgt bei Infektion in den frühen Monaten, in den späteren Monaten der Schwangerschaft wird dann etwa die Hälfte kongenital infiziert sein. Von diesen ist 1/3 offensichtlich infiziert bei Geburt. Von den übrigen subklinisch erkrankten entwickelt die Hälfte schwere neurologische Folgen. Toxoplasma kann sich bei Geburt in dem Stadium der Generalisation der floriden Encephalitis oder des postencephalitischen Schadens befinden.
Häufigkeit:	In Frankreich 1 : 1000 geschätzt, USA 1 : 500.
Diff. Diag:	Gregg-Syndrom
Literatur:	Hoff 1960 Holmes 1972 Hume 1972 Keith 1974 Koch 1968 Remington 1970 Tanferna 1968 Thalhammer 1960 Wishalhy 1972 Wolintz 1974

3.2.8.10. Thalidomid-Embryopathie

Stichwörter:	Phokomelie mit anamnes. Thalidomid Einnahme der Mutter.
Kopf:	Mikrozephalie und Meningoencephalozele sind berichtet, aber sehr selten.
Gesicht:	Nasenrücken breit und flach, Naevus flammeus Stirnmitte.
Augen:	Mikrophthalmie
Ohren:	Fehlgebildet oder fehlend
Mund:	Schmelzhypoplasie
Gliedmaßen:	Unterarmanomalien (Radiusaplasie, 3 Daumenphalangen, Thenarhypoplasie), Arme und Beine können verkürzt sein oder lange Röhrenknochen können völlig fehlen. Finger sind vorhanden, Hüftdislokation.
Weitere pathologische Veränderungen:	Herzfehler, Atresien im Magen-Darm-Trakt.
Ätiopathogenese:	Einnahme von Thalidomide (Contergan zwischen 35. und 50. Tag nach dem 1. Tag der letzten Regelblutung.
Diff. Diag:	Pseudothalidomide-Syndrom (Syndrom mit Phokomelie und faz. Anomalien;re.), Tetraphokomelie-Syndrom, Fanconi-Anämie, Holt-Oram-Syndrom.

Verwendete Literatur:

Holmes 1972
Horstmann 1966
Lenz 1962

3.2.8.11. Übersicht über die exogenen Noxen, die Mikrozephalie verursachen können:

(1) pränatale Infektionen

a) Viren
Poliomyelitis, Coxsackie, Masern, Varicellen (Webster 1977), Röteln (siehe 3.2.8.6.)
Herpes simplex (siehe 3.2.8.7.), Zytomegalus V. (siehe 3.2.8.3.), Mumps (Fleissner 1971), Pocken, Influenza (Deibel 1966), Hepatitis epidemica (Brenner 1951), Encephalitis epidemica (Froewis 1964)

b) Toxoplasmose (siehe 3.2.8.9.)

c) Listeriose (Koch 1968 Reiss 1966, Dungal 1961)

d) Lues (Hofferek 1972)

Literatur: Baron 1969, Brenner 1951, Deibel 1966, Fleissner 1971, Froewis 1974, Harris 1974, Pachaly 1959, Rickenbacher 1961, Rosso 1974, Thalhammer 1960, South 1969.

(2) Feto-maternale Inkompatabilität (Sever 1975)

(3) Pränatale Vergiftung durch metabolische Störung:

a) Phenylalanin (siehe 3.2.2.32.)

(4) Pränatale Schädigung durch Medikamente/ Noxen:

a) Thalidomid (siehe 3.2.8.10.)

b) antikonzeptionelle Mittel (Brenner 1951)

c) Antikoagulantien (Warfarin), (Blutung im II/III Trimenon) (Hall 1976, Carson 1976, Shaul 1975)

d) Alkohol (siehe 3.2.8.1.)

e) Hydantoin (siehe 3.2.8.4.)

f) Chinin (Braun 1970)

g) Steroide (Majewski 1977)
h) Trimethadion (Majewski 1977)
i) Experimentell wurde M. mit folgenden Med. erzielt: Cytosin-Arabinosid (Kasubuchi 1976), Methylazo-oxymethanol, Diazomethan, Methyl-Nitroso-Harnstoff, Vinblastin, Cyclophosphamide, Colchizin, weibliche Sexualhormone.
j) Experimentelle M. durch Hitze (42° C) (Jonson 1976)

(5) Pränatale Schädigung durch Strahlen:
(siehe 3.2.8.2.)

(6) Pränatale Schädigung durch Hypoxie:
a) Aus gynäkologischen Ursachen
Uterusblutungen im 1. Trimenon, Blutungen bei Abtreibungsversuchen, plazentare Ablösung, Plazentaanomalien (Insertio marginalis oder velamentosa), Plazenta praevia, Nabelschnurumschlingung.
Nidationsstörungen bei krankhaft veränderter oder unreifer oder schon in Rückbildung begriffener Schleimhaut.
Nidationsstörungen bei vorangegangenen Aborten und Abrasionen mit nachfolgender Entzündung,
Nidationsstörungen bei hormonellen Störungen des Schleimhautzyklusses.

Verwendete Literatur: Koch 1968
Rosso 1974
Rübsaamen 1955

b) Bei schweren inneren und äußeren Traumen der Mutter

CO-Vergiftung
Unfälle
Körperliche Mißhandlungen
Schreck
Psychische Dauerbelastungen
Kommentar: der Sauerstoffmangel kommt (Brenner) über eine vermehrte Adrenalinausschüttung mit folgendem Gefäßspasmus zustande.

Verwendete Literatur: Brandner 1940
Brandon 1959
Brenner 1951
Gross-Kaltenbeck 1959
Hallervorden 1949
Koch 1968
Schrenck 1967

c) Bei schweren Allgemeinerkrankungen der Mutter, schwere Anämien, Vitaminmangel (bei Antikoagulant), Mangelernährung (Rosso 1974)
Grippe (Kamoshita 1977)
dekompensierte Vitien (Fallotsche Tetralogie)
Diabetes mellitus (Dunn 1964, Mayer 1957, Grebe 1956)
Erkrankungen der Schilddrüse (Braun 1971), Schwangerschaftstoxikosen (Nephropathien, prae-eklamptische Störungen, Hyperemesis Gravidarum; niederige Östriolausscheidung (Dean 1977)

Verwendete Literatur: Koch 1968
Sauerbrei 1957

d) Bei schweren Erkrankungen des Fetus
angeborener Herzfehler
große Gefäßmißbildungen
cerebrale Hämorrhagie

Verwendete Literatur: Gross-Kaltenbeck 1959
Koch 1968
Qazi 1973

e) Unterdruckbehandlung

(7) Pränatale Schädigung durch mechanische Beeinträchtigung:

a) Mehrlingsschwangerschaft (Brandon 1959, Komai 1955, Verschuer nach Komai)
b) Raumenge bei Uteruskrämpfen, Kontraktion (Komai 1955)
c) Infantiler Uterus (Brenner 1951)
d) Myome (Koch 1968)
e) Intrauterinpessar (mögliche Wirkung a) direkt, b) über Nidationsstörung (Beck 1967))

(8) Perinatale Schädigung:

a) mechanisch: Hirnblutung bei Zangengeburt (Qazi 1973)
b) hypoxämisch
1) Mütterliche Geburtskomplikationen
Praeklampsie, Eklampsie, Placenta praevia, vorzeitige Plazentaablösung, Wehenschwäche, Hydromnion, enges Becken, Anomalien im Bereich der Geburtswege, Erschöpfung der Mutter,

Fieber unter der Geburt, Herz- und Kreislautkomplikationen, Geburtsstillstand (Koch 1968), schwere Wehen, Geburtstrauma (Qazi 1973)

2) Kindliche Geburtskomplikationen

Lageanomalien, Nabelschnurvorfall, Nabelschnurumschlingung, Asphyxie, Komplikationen von Seiten des Kindes wie z.B. ein angeborener Herzfehler (Koch 1968).

Literatur: Koch 1968 Böök 1953
Brandon 1959 Qazi 1973

(9) Noxen, die postnatal eine M. verursachen können:

1) (Parainfektiöse) Encephalitis (Komai 1955, Böök 1953)
2) Meningitis (Brandon 1959)
3) Ikterus gravis (Mosler 1955)
4) Morbus hämolyticus neonatorum (Brandon, Braun 1971)
5) Traumata (Kindesmißhandlung) (siehe 3.2.8.5.)
6) Jede schwere Allgemeinerkrankung in der Phase schnellen Kopfwachstums (Avery 1972)

- Dehydratation mit Gastroenteritis mit 2 $M_o$naten
- Neonatale Spesis
- Nierenerkrankungen (Aplasie, Dysplasie, polycyst. Nieren, Hydronephrosis, Nierenversagen), (Avery 1972)
- Gefäßanomalien z.B. Aneurysma

7)Chronische Ernährungsstörungen, Marasmus (Avery 1972)

3.2.9. Mikrozephalie bei Syndromen unbekannter Ätiologie (I

▷ obligat

Akrozephalie und Radiusaplasie	Curtius III	De Barsy-Syndrom	Endokrine Pankreasinsuffizienz	
+	(+)	+	+	1
-	-	+	-	2
-	-	-	-	
-	-	+	-	3
-	-	+	+	4
+	-	+	-	5
-	-	-	-	
+	+	-	+	6
(+)	+	-	-	7
-	+	(+)	-	8
-	-	-	-	9
-	-	-	-	
-	-	-	-	10
-	-	-	-	11
(+)	(+)	-	+	
-	-	-	-	12
LKG-Spalte	ektodermale Zeichen	Mangel an elastischen Fasern	Steatorrhoe	13

Syndrom mit postnataler Wachstumsstörung und Gaumenspalte	Syndrom mit Retinitis pigmentosa und Katarakt	Pränataler Minderwuchs und vorzeitiges Altern	Syndrom mit progressiven Knochenveränderungen	
+	+	+	+	1
+	+	+	+	2
-	-	-	-	
-	(+)	+	+	3
-	-	+	-	4
+	-	-	-	5
-	-	-	-	
(+)	+	+	+	6
+	+	-	+	7
-	+	(+)	(+)	8
+	-	-	-	9
-	-	-	-	
-	-	-	-	10
(+)	-	-	-	11
-	+	+	-	
-	(+)	-	-	12
Knochenhypoplasie	Überstreckbare Gelenke	Diabetes mellitus	Epiphysenstörungen	13

▷ fak. ▷ selten

Syndrom mit Nagelaplasie dig. V	Triglyceride-speicher-krankheit	Syndrom mit Mamillen-aplasie und anderen Anomalien	Williams-Beuren-Syndrom	
+	+	+	+	1
+	?	+	+	2
-	?	-	-	
-	+	+	+	3
-	+	-	-	4
-	-	-	-	5
-	-	-	-	
+	-	+	-	6
-	-	-	-	7
-	+	(+)	(+)	8
-	-	+	-	9
-	-	-	-	
-	+	-	-	10
-	-	-	+	11
-	-	-	-	
-	-	+	-	12
	Kachexie		Vitamin-D-Stoffwechsel-störung vermutet	13

3.2.9.1. Syndrom: Akrozephalie, Lippen/ Gaumenspalte, Radiusaplasie und Fehlen einzelner Finger

Kopf:	Mikrobrachyzephalie durch Craniosynostose von Teilen der Kranz-, Pfeil- und Lambdanaht.
Gesicht:	Hypertelorismus, Lippenspalte.
Ohren:	Helixes beider Ohren dünn und mißgeformt
Nase:	Septumdeviation
Mund:	Fehlstellungen der Schneidezähne, Gaumenspalte, flache im breiten Bogen verlaufende Mandibula.
Thorax:	Thorax und Schultern schmal
Genitalien:	kleines Skrotum, Hoden nicht deszentiert.
Gliedmaßen:	kurze Ulna, Fehlen des Radius, Fehlen einzelner Fingerstrahlen. Die Hände werden in extremer Valgusstellung gehalten; kongenitale Hüftdislokation, Ankylose der Knie, Tibia und Femur sind kurz, Füße werden in Varus-Stellung gehalten. Hypoplasie der 3. und 5. Zehe; Röntgen: Verschmelzung der Metacarpalknochen, Fehlen von Fibula und Radius, dysplast. Anlage von Femurkopf und -ha's, kleiner Schaft.

Intelligenz:	schwere geistige Retardierung
Genetik:	normales Chromosomenmuster
Häufigkeit:	nicht bekannt, kein weiteres Familienmitglied erkrankt. 1 Fall beschrieben.
Diff. Diag:	Tetraphokomelie-Syndrom

Verwendete Literatur:

Herrmann 1969
Holmes 1972

3.2.9.2. Curtis III-Syndrom

Stichwörter:	multiple Abartigkeiten mit Mikrozephalie
Kopf:	Mikrozephalie
Augen:	Amblyopie, Nystagmus, hochgradiger Strabismus convergens, Hemeralopie, atypischer Eintritt der Sehnerven
Mund:	Hypotonie
Thorax:	Mamillenhypoplasie
Genitalien:	Hodenhypoplasie
Skelett und Gliedmaßen:	Kyphoskoliose, Syndaktylie, Kamptodaktylie, Atrophie des Daumenballens, Nageldystrophie, Nagelapalsie, Dystrophie der A. Radialis.
Intelligenz:	mässige Debilität
Genetik:	ungeklärt
Häufigkeit:	selten
Diff. Diag:	Gregg-Syndrom, Christ-Siemens-Tonraine'-Syndrom, Okulo-vertebrales-Syndrom.

Literatur: Leiber-Olbrich 1973

3.2.9.3. De Barsy-Syndrom

Stichwörter: Mangel an elastischen Fasern, Corneatrübung, Grimassieren und Oligophrenie.

Entwicklungsbesonderheit: als Neugeborenes sehen sie wie ältere Personen aus. Mikrozephalie.

Statur: Minderwuchs; Länge und Gewicht (3 % ile) bei Geburt.

Kopf: Mikrozephalie; weit offene Fontanelle sowie Nähte.

Gesicht: breite, prominente Stirnhöcker, Hypertelorismus.

Augen: Zentrale Corneatrübung bds., normaler Fundus.

Ohren: tiefsitzend, nach hinten rotiert.

Mund: kleine, dünne Lippen.

Haut: mit 8 Tagen war die Haut locker und gefältelt, besonders Nacken, Axilla, Bauch; Haut ist trocken, unelastisch und durchscheinend; vermehrte Venenzeichnung.

Nervensystem: Nystagmus beim Fixieren eines Objektes, muskuläre Hypotonie, unwillkürliches Grimassieren; athetoide Bewegung im Alter von 20 Monaten.

Intelligenz: Oligophrenie
Pathologische Veränderungen:
leichte Ventrikeldilatation,
EEG-diffuse schnelle Komponente;
Chromosomen: normal, Aminosäuren-
muster: normal.
Genetik: nicht bekannt
Häufigkeit: 2 Kinder beschrieben
Diff. Diag: Cutis laxa
Verwendete Literatur:
Burk 1974
De Barsy 1968
Holmes 1972

3.2.9.4. Endokrine Pankreasinsuffizienz mit kongenitalen Anomalien

Stichwörter: kongenitale Pancreasinsuffizienz;
Gedeihstörung.
Entwicklungsbesonderheit: niedriges Geburtsgewicht,
Gedeihstörung, fak. Diarrhoe.
Statur: Minderwuchs
Kopf: Hautdefekte über der ant. und post.
Fontanelle, Mikrozephalie.
Gesicht: kutane Tränendrüsenfistel
Ohren: Taubheit

Nase: Aplasie der alae nasi; schnabelartiges Aussehen.
Mund: kleine Zähne
Genitalien: Rectourogenital-Anomalien, anus imperforatus.
Gliedmaßen: Klinodaktylie
Haut: Atopische Rashs, siehe auch: Kopf
Intelligenz: Oligophrenie
Weitere pathologische Veränderungen: Reziv. pulmonale Infekte, verzögerte Knochenreifung.
Labor: Pankreasinsuffizienz mit Fehlen der Lipase, geringem Vorhandensein von Trypsin und Amylase. Hypothyreose, Wachstumshormonmangel.
Pankreasinsuffizienz meist durch zystische Fibrose.
Genetik: nicht bekannt, genetische Ursache möglich; Pankreasinsuffizienz durch intrauterine Infektion ist bekannt.
Diff. Diag: M. Hirschsprung,
Andere Steatorrhoe Syndrome.
Literatur: Schussheim 1976

3.2.9.5. Syndrom mit postnataler Wachstumsstörung und Gaumenspalte

Stichwörter: Mikrozephalie, geistige Retardierung,

	ungewöhnliche Gesichtsformierung, Gaumenspalte und Gewichtsverlust.
Entwicklungsbesonderheit:	bei Geburt einzige Auffälligkeit Gaumenspalte; dann postnatale Wachstumsstörung von Knochen, Muskeln, Subkutanfett und Hirngewebe.
Statur:	Längenwachstum kaum beeinträchtigt; Untergewicht.
Kopf:	Mikrozephalie
Gesicht:	Mikrognathie, Mittelgesichtshypoplasie.
Augen:	tiefliegende Augen, Hypertelorismus.
Ohren:	prominent, hypoplastisch.
Nase:	breite Nasenspitze
Mund:	kleiner nach unten gebogener Mund, Zahnfehlbildungen und Fehlstellungen, extreme Zahnsteinbildung; Gaumenspalte.
Gliedmaßen:	dünne Gliedmaßen und Rumpf, Klinodaktylie, Muskelmasse und Kraft ist allgemein reduziert. Röntgen: Allgemeine Knochenhypoplasie; schlanke niedrige Wirbelkörper; flaches Becken mit flachen Acetabulae, nach unten geschwungener Rippenverlauf.
Dermatoglyphen:	normal

Intelligenz: Oligophrenie verschiedener Schweregrade
Weitere pathologische Veränderungen:
Systolikum
Labor: retardiertes Knochenalter
Häufigkeit: 2 Fälle
Diff. Diag: Seckel-Syndrom,
Cockayne-Syndrom,
Orocraniodigital-Syndrom,
Progerie,
Ektodermale Dysplasie.
Literatur: Weaver 1977

3.2.9.6. Syndrom aus: Pigmentdegeneration der Retina (Retinitis pigmentosa) Katarakt, Mikrozephalie, schwere geistige Retardierung, Überstreckbarkeit der Gelenke.
Entwicklungsbesonderheit: Gedeihstörungen, zunehmende Sehverschlechterung bis zur Amaurose.
Kopf: Mikrozephalie
Augen: Katarakt, Opticusatrophie, Verdünnung der Retinagefäße, ährenförmige Retinapigmentation, Glaskörpertrübung, Iritis mit hinterer Synechie.
Genitalien: Hypogonadismus, fehlende Geschlechtsbehaarung/ auch normal beschrieben.

Gliedmaßen:	lange schlanke Finger und Zehen (Arachnodaktylie) mit Überstreckberkeit, Skoliose.
Dermatoglyphen:	einseitige, nicht vollständige Vierfingerfurche, sonst unauffällig.
Nervensystem:	als Kind Hypertonie und Hyperreflexie, als Erwachsener neurologisch unauffällig.
Intelligenz:	schwere Oligophrenie
Weitere pathologische Veränderungen:	verzögertes Knochenalter
Genetik:	unbekannt
Häufigkeit:	2
Diff. Diag:	Laurence-Moon
Verwendete Literatur:	Mirhosseini 1972

3.2.9.7. Pränataler Minderwuchs und vorzeitiges Altern

Stichwörter:	pränataler Minderwuchs, vorzeitiges Altern, konnatale Mikrozephalie, Vogelgesicht, Pigmentnaevi, geistige Retardierung.
Gesicht:	disproportioniert schmal, fehlende Ohrläppchen, gekerbte Nasenspitze.
Augen:	Myopie
Mund:	Malocclusion, Mandibulahypoplasie, Zahnunterzahl, kleiner Mund.

Haut:	dünn, Pigmentnaevi im Gesicht, Nacken und Rumpf. Mit 17 Jahren am Rumpf braune und bläuliche Naevi. Teleangiektasien. Haar: dunkel, braun, spärlich; Achselhaar fehlt, Schamhaar normal, Gesichtshaar spärlich. Histologie: minimale Hyperkeratosis.
Genitalien:	Hypogenitalismus, Hypospadie.
Skelett:	Gelenke weniger beweglich, 50 % des normalen; Metacarpale III-V relativ kurz.
Stimme:	heiser und hoch
Nervensystem:	Hypersensitivität EEG normal
Labor:	Eisenmangelanämie insulinpflichtiger Diabetes mellitus Röntgen: dichte Schädelbasis
Ätiologie:	unbekannt
Literatur:	Mulvihill 1975

3.2.9.8. Metabolische Störung mit progressiven Knochenveränderungen, Mikrozephalie, groben Gesichtszügen, flachem Nasenrücken, schwerer geistiger Retardierung

Entwicklungsbesonderheit:	Postnataler Beginn der Entwicklungsverzögerung (ca. 6 Monate).
Statur:	Minderwuchs und Untergewicht

Kopf:	Mikrozephalie
Gesicht:	Epikanthus, flaches Philtrum, grobe Gesichtszüge.
Augen:	Irisheterochromie
Nase:	flacher Nasenrücken, Sattelnase, nach oben gewendete schlitzförmige Nasenlöcher.
Mund:	Zahnmißbildungen und Fehlstellungen, große Lippen.
Thorax:	prominentes Sternum
Genitalien:	keine sekundären Geschlechtsmerkmale, keine signifikante Sexualentwicklung.
Gliedmaßen:	keulenförmige Finger, Überstreckbarkeit der Gelenke, Brachydaktylie, Klinodaktylie, fak. Skoliose, (sklerotische Endplatten, Wirbelkörperabflachung).
Nervensystem:	fak. Anfälle, völliges Fehlen der Sprache.
Weitere pathologische Veränderungen:	
	Zurückgebliebenes Knochenalter; die Epiphysenlinien bestehen aus dicht kalzifizierten Knorpelsäulenmustern, die sich bis zu den Metaphysen erstrecken; unregelmässige, deformierte Epiphysen.
Labor:	EEG: diffuse Dysrhythmie.
	Vorläufige festgestellte metabolische

Anomalie: Hautfibroblastenkulturen zeigen Anomalien der Säure-Hydrolase mit Schwäche der β-Glucuronidase und stärkerer Wirkund der N-Acetyl-β-glucosaminidase.

Literatur: Hall 1975

3.2.9.9. Syndrom mit Fehlen des Nagels von Digitus V an Hand und Fuß; kurze Endphalangen, schlaffe Gelenke

Stichwörter: kurze Endphalangen von Finger und Zehen, Fehlen des Nagels von Digitus V, schlaffe Gelenke, körperliche und geistige Retardierung.

Entwicklungsbesonderheit: Geburtsgewicht normal, körperliche und geistige Retardierung.

Statur: Höhe und Gewicht: unter der 3. Percentile

Kopf: Mikrozephalie

Gesicht: breite Nase, breiter Mund, wulstige Lippen, buschige Augenbrauen.

Mund: fak. Gaumenspalte

Abdomen: fak. Nabel- und Inguinalhernie

Gliedmaßen: Finger und Zehen sind kurz, kleine Nägel, Fehlen der Nägel am Dig. V, ggf. auch Fehlen der Nägel an Daumen und Großzehe, Klinodaktylie des 5. Fingers. Ausgeprägte Schlaffheit

der Gelenke, uni- oder bilaterale Dislokation des Radius.

Haut: ggf. Hirsutismus von Rücken und Extremitäten, spärliches Kopfhaar.

Röntgen: Fehlen der Endphalangen der 5. Finger und Zehen, kleine Endphalangen der anderen Finger, schmale Mittelphalangen der Finger; kleine oder fehlende Patella Coxa valga; Knochenalter retardiert.

Genetik: nicht bekannt

Häufigkeit: 4 Fälle beschrieben

Diff. Diag: Nail-Patella-Syndrom,
Syndrom mit Mikromelie,
Syndrom mit Fehlen der Endphalangen.

Verwendete Literatur:

Coffin 1970
Holmes 1972

3.2.9.10. Fallbeispiel: Triglycerid-Speicher-Krankheit

Entwicklungsbesonderheit: allgemeines kachektisches Aussehen, kleine Fettpolster z.B. der Finger.

Kopf: Mikrozephalie

Augen: Blindheit, Nystagmus.

Ohren: Taubheit

Abdomen:	Hepatomegalie
Extremitäten:	periphere kleine Fettpolster (Triglycerid Depots) z.B. der Finger.
Labor:	periphere Adenylcyclase durch Noradrenalin wenig stimulierbar. Spiegel von zykl. AMP stieg nach Inkubation mit Isoprenaline nicht an. Periphere Fettgewebe zeigte keinen Anstieg der Glycerol-Freigabe nach Inkubation mit Isoprenaline. Anormale Glykogen Depots in der Leber.
Häufigkeit:	2 Kinder
Ätiologie/ Pathogenese:	Vorstellung, daß der primäre metabolische Defekt im peripheren Fettgewebe (oder Leber) passiert und mit Triglyceriden interferiert.
Literatur:	Galton 1976

3.2.9.11. Fallbeispiel: Beidseitiges Fehlen der Mamillen mit anderen Anomalien

Statur:	Größe und Gewicht unter 3. Percentile
Kopf:	Mikrozephalie, Dolichozephalie.
Gesicht:	kurze Stirn, Mikrognathie.
Augen:	intermittierender Nystagmus, Strabismus.

Mund:	hoher Gaumen, weit auseinanderstehende Zähne.
Thorax:	komplettes Fehlen der Brüste und Brustwarzen.
Gliedmaßen:	Schwellung der Hand- und Fußrücken, weiter Abstand des Daumens vom Zeigefinger, kurze konisch zulaufende Finger und Zehen, Fehlstellung der 3. Zehe.
Dermatoglyphen:	Vierfingerfurche bds. Eine einzige dorsale Beugefalte auf jedem Finger.
Nervensystem:	Tetraspastik
Intelligenz:	schwere motorische und geistige Retardierung
Labor:	intensive Laboruntersuchungen zeigten keine pathologischen Befunde (Chromosomen, Schilddrüsenfunktion, Wachstumshormon).
Ätiologie:	nicht bekannt
Diff. Diag:	Ektodermale Hypoplasie

Verwendete Literatur:

Mathews 1974

3.2.9.12. Williams-Beuren-Syndrom

Stichwörter:	Hypercalcämie, Elfengesicht, supravalvuläre Aortenstenose, Oligophrenie.

Entwicklungsbesonderheit: Bei schwerem Verlauf: IUGR, Gedeihstörungen.

Statur: Schwerer Verlauf: Minderwuchs

Kopf: 67 % kleiner Kopf (vorzeitiger Suturenschluß)

Gesicht: Elfengesicht, mediale Verbreiterung der Brauen, Epikanthus, volle Wangen, Mikrogenie.

Augen: Hypertelorismus, Strabismus, 74 % blaue Augenfarbe.

Ohren: tiefsitzende abstehende Ohren

Nase: nach oben gerichtete Nasenlöcher, flacher langer Nasenrücken, langes Philtrum.

Mund: kleine Zähne, Schmelzhypoplasie, häufiges Fehlen der seitlichen Schneidezähne und der 2. Prämolaren, Malocclusion durch Mandibulahypoplasie, breiter Mund, meist offen, prominente Lippen.

Genitalien: Hoden nicht deszendiert

Intelligenz: Nach Verlauf: normal bis schwere geistige Retardierung, ungewöhnliche Persönlichkeit.

Nervensystem: milde neurologische Dysfunktion

Weitere pathologische Veränderungen: Muskelhypotonie, supravalvuläre Aortenstenose, periphere Pulmonalarterienstenose, Mitralinsuffizienz,

	Nierenarterienstenose.
	Röntgen: Metaphyse: querverlaufende Streifen vermehrter Dichte; schwere Ausprägung: metaphysäre Verdichtungszonen der langen Röhrenknochen, der Schädelbasis, der Orbita, Calciumablagerungen in den Nieren, Gehirn, Blutgefäßen und Bronchen.
Labor:	fak. Vasopressin unempfindlicher diabetes insipidus; infantile Hypercalcämie. Die Hypercalcämie dauert Monate bis Jahre und verschwindet dann. Bei schweren Verlaufsformen Tod im 1. Lebensjahr an Niereninsuffizienz.
Ätio/Pathogenese:	Es sind keine erkrankten Geschwister bekannt. Die Mißbildungen werden mit einer Störung im Vitamin-D-Stoffwechsel während der Schwangerschaft in Verbindung gebracht.
Häufigkeit:	über 250 Fälle
Diff. Diag:	Supravalvuläre Aortenstenose
Beratung:	geringes Wiederholungsrisiko
Literatur:	Beuren 1964
	Black 1963
	Holmes 1972 9
	White 1977

4. Ergebnisse der symptomatischen Aufschlüsselung der Syndrome

4.1. Auf der Tabelle 4.2. wird die Häufigkeit der Symptomgruppen prozentual innerhalb jeder ätiologischen Gruppe I - IX sowie bezogen auf die Gesamtzahl von 134 Syndromen (rechts) angegeben.
Alle Syndrome betreffend ist erwartungsgemäß der Schwachsinn mit 98 % fast immer vorhanden.
An 2. Stelle der Häufigkeit sind neurologische Ausfälle bei Syndromen mit Mikrozephalie anzutreffen.
Am dritthäufigsten sind Anomalien und Funktionsstörungen im Bereich der Augen mit Mikrozephalie kombiniert zu erwarten.
Über die Hälfte der Syndrome (65 %) weisen eine pathologische Verringerung der Körperlänge (Minderwuchs 54 % und Zwergwuchs 11 %) auf.
Anomalien im Bereich der Extremitäten (62 %) und des Rumpfskelettes (44 %) sind ebenfalls relativ häufig vorhanden.
Hauterscheinungen werden bei 44 % der Syndrome mitgeteilt.
Unter den körperlichen Dysplasien sind zu 27 % (ca. 1/4) Herzanomalien, zu 40 % (ca. 2/5) Urogenitalfehlbildungen auffallend häufig.
Als Einzelmerkmale sind auf Hypertelorismus (24 %) und Mikrognathie (29 %) zu achten.
Die hohe Repräsentation der Dermatoglyphenano-

malien (26 %) im Bereich der Gesamtauswertung resultiert aus dem regelmässigen häufigen Vorkommen bei den chromosomal bedingten Syndromen (88 %).

Ein Vergleich der Häufigkeit der Symptomengruppen innerhalb der verschiedenen ätiologischen Gruppen erscheint nur bei einigen möglich, weil die zu Grunde liggende Anzahl in einigen ätiologischen Gruppen zu gering ist. Beispielsweise muß die Gruppe IV, da sie nur ein Syndrom aufweist, ganz herausfallen. Neben der aut. rec. Gruppe (n = 57) sind am ehesten noch die chromosomal bedingten (n = 16) und die mit unbekannter Ursache (n = 12) heranzuziehen.

Die Tabelle 4.2. kann dem in der genetischen Beratung Tätigen dazu dienen, im speziellen Falle einer Mikrozephalie mit kombinierten Fehlbildungen unklarer Ätiologie oder noch nicht gestellter Diagnose die Richtung der in Frage kommenden Zuordnung weisen.

Läßt sich bei einem Patienten das Symptomenmuster Mikrozephalie, Extremitätenanomalien, Minderwuchs, Dermatoglyphenabweichung, Herzfehler und Augenanomalien erheben, so sollte nach Tabelle 4.2. in erster Linie an eine Chromosomenanomalie (alle über 8o %) gedacht und eine Chromosomenanalyse veranlaßt werden; schon im Hinblick auf eine pränatale Diagnostik.

4.2. Prozentuale Häufigkeit der Symptome innerhalb der verschiedenen Gruppen

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	Gesamt	
1	1oo	96	1oo	1oo	1oo	1oo	1oo	9o	1oo		98
2	33	47	54	./.	4o	88	5o	6o	67	54	65
	-	16	8	./.	3o	./.	25	./.	./.	11	
3	33	79	77	1oo	7o	88	63	8o	58		74
4	17	44	54	./.	3o	38	63	8o	33		44
5	5o	21	8	./.	./.	69	13	1o	25	24	26
	-	4	-	./.	./.	6	63	./.	./.	2	
6	33	58	77	./.	3o	94	75	5o	75		62
7	17	47	54	./.	2o	56	63	3o	42		44
8	33	68	46	1oo	5o	81	88	1oo	67		68
9	-	3o	15	./.	2o	56	5o	1o	17	29	36
	67	4	15	./.	./.	19	./.	./.	./.	7	
1o	17	16	8	./.	./.	6	./.	3o	8		12
11	33	19	8	./.	./.	81	38	4o	17		27
	17	32	46	./.	3o	69	5o	5o	42		4o
12	17	14	23	./.	1o	88	5o	1o	8		26
Syndrom-Anzahl	6	57	13	1	1o	17	8	1o	12		134

5.1. Kurze Inhaltszusammenfassung der Arbeit

Zunächst erfolgt eine tabellarische Aufschlüsselung der 134 Mikrozephalie-Syndrome gemäß ihrer Ätiologie. Hierbei zeigt sich, daß 43 % aller hier erfaßten Mikrozephalie-Syndrome aut. rezessiv vererbt werden; 13 % werden durch Chromosomenanomalien hervorgerufen. Polygener Erbgang findet sich nur bei 1 Syndrom.
Die Aufschlüsselung nach Begleitsyndromen ergibt als häufigstes Begleitsymptom Schwachsinn (98 %). Bei 74 % der Syndrome finden sich neurologische Auffälligkeiten; 68 % weisen Augenanomalien auf; 65 % Verringerung der Körperlänge.
Das Symptomenmuster Mikrozephalie, Extremitätenanomalien, Minderwuchs, Dermatoglyphenabweichung, Herzfehler, Augenanomalien läßt nach Symptomentabelle 4.2. eine Chromosomenanomalie vermuten.
Zusätzlich zu den Symptomentabellen wird jedes Syndrom kurz in den wichtigsten Symptomen beschrieben, was dem Benutzer bei der genetischen Beratung eine schnellere Orientierung ermöglichen soll.

5.2. Schlußbemerkung

Die Mikrozephalie stellt eine der schwersten angeborenen oder postnatalen Mißbildungen dar, bei denen überwiegend keine Behandlung möglich ist. Um so dringender muß einer Wiederholung innerhalb der betroffenen Familie vorgebeugt werden.

Abgesehen vom seltenen, isolierten Auftreten ist die Mikrozephalie allgemein ein einzelnes Symptom innerhalb komplexer Krankheitsbilder, die ätiologisch von vornherein von dem praktisch tätigen Arzt nicht abklärbar erscheinen oder sind.

In der genetischen Beratungsstelle werden alle Faktoren aus der Vererbung (Stammbaum), weitere gleichartig Betroffene und Umgebung (Gesundheit der Eltern, exogene Schäden, Schwangerschaftsverlauf, Geburt, postnatale Infektion, Unfälle oder andere Noxen) sorgfältig geprüft.

In der vorliegenden Arbeit sind die mir zugänglichen Kenntnisse zur diagnostischen Einordnung und Ätiologie übersichtlich wiedergegeben worden.

Die große Anzahl typischer Syndrome mit Mikrozephalie mit weitgehender ätiologischer Einordnung fordert dazu auf, bei jeder Mikrozephalie - wie das besonders bei der genetischen Beratung möglich ist - den Versuch der Zuordnung zu unternehmen.

Ich hoffe, daß mit den hier gesammelten umfangreichen Fakten für die meisten Patienten ein aussagekräftiges Ergebnis erreicht werden kann, um das Schicksal der betroffenen Familie für die Zukunft zu erleichtern.

6.1. Tabelle über Kopfumfänge nach Heimendinger

	Knaben		Mädchen	
	M	-3℄	M	-3℄
Geburt	35,o	3o,5	34,o	31,o
3 Monate	4o,o	35,5	39,o	36,o
6 Monate	44,o	39,5	42,5	39,5
9 Monate	45,5	41,o	44,5	41,5
12 Monate	46,5	42,o	45,o	42,o
15 Monate	47,o	42,5	46,o	43,o
18 Monate	48,5	44,o	46,5	42,o
2 Jahre	48,5	44,o	47,5	43,o
2 1/2 Jahre	49,o	44,5	48,5	44,o
3 Jahre	49,5	45,o	49,o	44,5
3 1/2 Jahre	5o,o	45,5	49,o	44,5
4 Jahre	51,o	46,5	49,5	45,o
4 1/2 Jahre	51,o	48,o	5o,o	45,5
5 Jahre	51,5	48,5	5o,o	45,5
5 1/2 Jahre	51,5	48,5	5o,5	46,9
6 Jahre	51,5	48,5	5o,5	46,9
6 1/2 Jahre	52,o	49,o	5o,5	46,9
7 Jahre	52,o	48,1	51,o	47,4
7 1/2 Jahre	52,o	48,1	51,o	47,4
8 Jahre	52,o	48,1	51,5	47,9

	M	-36	M	-36
8 1/2 Jahre	52,o	48,1	52,o	48,4
9 Jahre	52,o	48,1	52,o	48,1
9 1/2 Jahre	52,5	48,6	52,o	48,1
10 Jahre	53,o	48,8	52,o	48,1
10 1/2 Jahre	53,o	48,8	52,o	48,1
11 Jahre	53,o	48,8	52,5	48,o
11 1/2 Jahre	53,o	48,8	52,5	48,o
12 Jahre	53,o	48,8	52,5	48,o
12 1/2 Jahre	53,o	48,8	52,5	48,o
13 Jahre	53,5	49,3	52,5	48,o
13 1/2 Jahre	53,5	49,3	53,o	48,5
14 Jahre	54,o	49,5	53,o	48,5
14 1/2 Jahre	54,o	49,5	53,o	48,5
15 Jahre	54,o	49,5	53,o	48,5
15 1/2 Jahre	54,5	5o,o	53,o	48,5
16 Jahre	54,5	5o,o	53,o	48,5
16 1/2 Jahre	54,5	5o,o	53,5	49,o
17 Jahre	55,o	5o,5	54,o	49,5
17 1/2 Jahre	55,o	5o,5	54 o	49,5
18 Jahre	55,o	51,1	54,o	49,5

6.2. Durchschnittliche Gehirngewichte Normaler.
nach Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen.

ALTER	MÄNNER	FRAUEN
Neugeboren	353	347
0 - 3 Monate	435	411
3 - 6 Monate	600	534
6 - 9 Monate	877	726
9 - 12 Monate		
1 - 2 Jahre	971	894
2 - 3 Jahre	1076	1012
3 - 4 Jahre	1179	1076
4 - 5 Jahre	1290	1156
5 - 6 Jahre	1275	1206
6 - 7 Jahre	1313	1225
7 - 8 Jahre	1338	1265
8 - 9 Jahre	1294	1208
9 - 10 Jahre	1360	1226
10 - 11 Jahre	1378	1247
11 - 12 Jahre	1348	1259
12 - 13 Jahre	1383	1256
13 - 14 Jahre	1382	1243
14 - 15 Jahre	1356	1318
15 - 16 Jahre	1407	1271
16 - 17 Jahre	1419	1300
17 - 18 Jahre	1409	1254
18 - 19 Jahre	1426	1312
19 - 20 Jahre	1430	1294
20 - 21 Jahre	-	-

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, M.S.: Palm-Prints and a Ring-D Chromosome.
Lancet 1965, 2/ 7410 (494-495).

2. AFIFI, A.K., V.M. DER KALOUSTIAN, J.J. MIRE: Muscular Abnormality in Xeroderma Pigmentosum. High Resolution Light-Microscopy and Electron-Microscopic Observations.
J. Neurol. Sci. 17 : 435-42, Dec 72.

3. AHMED, M.: Long arm deletion of 19/20 chromosomes.
Lancet I (1972) 451

4. AHRENS, K.: Chromosomale Untersuchungen bei craniofacialen Mißbildungen.
H.N.O. (Berl.) 1967, 15/4 (106-109.

5. AKSU, F.: Das 18 p- Syndrom
Monatsschr. Kinderheilk. 125(9) 845-7/Sept. 77.

6. ALLAN, W., C.N. HERNDON, F.C. DUDLEY: Some examples of the inheritance of mental deficiency; apparently sex-linked idiocy and microcephaly.
Amer. J. ment.Defic. 48 (1944), 325-334.

7. ALLERDICE, P.W., J.G. DAVIS, O.J. MILLER, H.P. KLINGER, D. WARBURTON, D.A. MILLER, F.H. ALLEN, C.A.L. ABRAMS, E. MC GILVRAY: The 12q-deletion Syndrome.
Amer.J.Hum. Genet. 21 (1969) 499-512.

8. ALMEIDA DE, J.C.C., M. GONZAGA, H. VIEIRA, L.T. BARBOSA, M. ABREU, DO CÉU, M.A. BARCINSKI:
Partial Deletion of Short Arm of Chromosome 5. "Le Cri du Chat." Another Example. Arq. Brasil Endocr. 13 : 183-92, Dec 64.
Arquivos Brasileiros de Endocrinologia et metabologia (Rio de Janeiro).

9. AMMANN, F.: Clinical and genetic Studies on the Bardet Biedl syndrome in Switzerland.
J.Genet.Hum. 1970 18/Suppl. (310 p).

10. ANONSSAKIS, C., D. Liakakos, N. ZERVOS, TH. KARPATHIOS:
Bird headed congenital dwarfism (Virchow Seckel's syndrome).
Pediatrie 1974 29/3 (261-267) (Lyon).

11. ARDOUIN, M., M. URROY, B. LE MAREC, M. LESSARD, J. SENECAL:
Agénésie partielle du corps calleux, avec anomalies oculaires multiples et aberration chromosomique exceptionelle.
Rev. Oto-Neuro Ophtal 1974 46/2 (143-147).

12. ARMENDARES, S., F. ANTILLON, V. DEL CASTILLO, M. JIMENEZ:
A newly recognized inherited syndrome of dwarfism, craniosynostosis, retinitis pigmentosa and multiple congenital malformations.
J. Pediat 1974 85/6 (872-873).

13. ARONS, PH.: Vogelkopdwerden
Maandschr. Kindergeneesh. 1964, 32/7 (386-394).

14. AR-RUSHDI, B.W. SUBMIYAM, H.F.AL-MUDARRIS:
Chromosome characterization in a case of genetic microcephaly.
J.Fac. Med. Baghdad 1963, 5/4 (129-137).

15. ATKINS, L., W.L. MILLER, M. SALAM:
A Ring-20-Chromosome
J.Med.Genet. 9 : 377-80, Sep.72.

16. ATKINS, L., S.S. PANT, G.W. HAZARD, E.M. QUELETTE:
Two cases witz a C-group ring autosome.
Ann.Hum.Genet. 1966, 30/1 (1-6).

17. AVERY, G.B., S.L. MENESES, A. LODGE:
The clinical significance of "measurement in microcephaly".
Am J. Dis. Child 123 : 214-7, Mar 72.

18. BABINEAU TA, et al.:
A cephalo-metric evaluation of the cranial base in microcephaly.
Angle Orthodont 39 : 57-63, Jan.69.

19. BACCICHETTI, D., R. TENCONI:
A New Case of Trisomy for the Short Arm of Nr. 9 Chromosome.
J.Med.Genet. 1973 10/3 (296-299) (London).

20. BAILEY, O.T., J.S. WOODARD:
Some Problems in the Pathology of Mental Deficiency with Microcephaly.
Neurology, 6, 761-774 (1956).

21. BALCI, D., B. SAY, T. FIRAT:
Corneal opacity, microphthalmia, mental retardation, microcephaly and generalized muscular spasticity associated with hyperglycinemia.
Clin. Genet. 5 : 36-9, Jan. 74.

22. BARMEYER, G.H.:Magic, science, and head circumference.
Rocky Mt. Med. J. 68 : 42-4, May 71.

23. BARON, J., L. YOUNGBLOOD,C.M.F. SIEWERS, D.N. MEDEARIS:
The incidence of cytomegalovirus, herpes simplex, rubella, and toxoplasma antibodies in microcephalic, mentally retarted, and normocephalic children.
Pediatrics 44 : 932-9, Dec. 69.

24. BASS, H.N., B.F. CRANDALL, R.S. SPARKES:
Probable Trisomy 22 Identified by Fluorescent and Trypsin-Giemsa Banding.
Ann.Genet. 1973 16/3 (189-192) (Paris).

25. BECK, P., S., BIRNBAUM, M. SCHLOSSBERG:
Intrauterine Contraceptive Device Failure Associated with Anomalous Full-Term-Delivery
New York J. Med. 67 : 1766-8, 15.Jun. 67.

26. BELL, E.F., D. WARBURTON:
Two reciprocal translocations associated with microcephaly and retardation.
J. Oral Surg. 14(2) : 141-2, April 77.

27. BERATIS, N., A.ARON, K. HIRSCHHORN:
Metachromatic leukodystrophy:
Detection in serum.
J. Pediat. 1973 Vol. 83, S.824-827.

28. BERENBERG, W., E.S. KANG:
The Congenital Hyperammonemic Syndrome.
Develop. Med. Child. Neurol. 1971,13, 355-361.

29. BERENBERG, W., G. NANKERVIS:
Long-term following-up of cytomegalic inclusion disease of infancy.
Pediatrics 46 : 403-10, Sep. 70.

30. BERG, J.M., J.D.A. DELHANTY, J.A. FAUNCH, M.A.C. RIDLER:
Partial Deletion of Short Arm of a Chromosome of the 4-5 Group (Denver) in an Adult Male.
J. Ment. Defic. Res. 1965, 9/4 (219-228).

31. BERGER, R., G. TOUATI, J. DERRE, M.A. ORTIZ, J. MARTINETTI:
"Cri du chat" syndrome with maternal insertional translocation.
Klin. Genet. (Kbh) 1974 5/5 (428-432).

32. BERGMAN, S., J. FLODSTRÖM, S. ÅNSEHN:
"Cri du Chat".
Lancet 1 : 768-9, 3 Apr. 65.

33. BERGSMA, D.: Birth Defects.
Atlas and Compendium.
William and Wilkins Co., Baltimore 1973.

34. BERNARD, R., F. GIRAUD, A. SPRIET, J.F. MATTEI:
Le rapport Cranio-facial. Ses Applications a la pathologie malformative.
J. Genet. Hum. 22(3) : 205-9, Sep.74 (Geneve).

35. BERNARD, R., P. JOUVE, N. PINSARD, A. SPRIET, J. FONDARAI, C. SPRIET, J. DALMAS:
Cranio facial radiological measurements. Method of estimation of brain development. Its application to the detection of microcephaly.
J. Radiol. Electrol. 1973 54,4 (285-290).

36. BERNARD, R., A. STAHL, F. GIRAUD, M. HARTUNG, Y. BRUSQUET:
Encéphalopathie Avec Dysmorphie Complexe et Chromosome 17-18 en Anneau.
Sem. Hop. Paris (Ann.Pediat.) 1966, 42/36-37 (2129-2133).

37. BERNSMEIER, A.:Zirkulationsstörungen des Gehirns, der Meningen und des Rückenmarks.
in Bodechtel, G.
Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974.
S. 129-209.

38. BERG, J.M., A. WINDRATH-SCOTT:
Cutis verticis gyrata with particular reference to its association with mental subnormality.
J. ment. Defic. Res. 6. (1962). 75.

39. BEUREN, A.J., C. SCHULZE, P. EBERLE, D. HARMJANZ, J. APITZ:
The Syndrome of supravalvular aortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance.
Am. J. Cardiol. 13 : 471-83, 1964.

40. BICKEL, H., H. CLEVE:
Metabolische Schwachsinnsformen in
P.E. Becker. Humangenetik. Ein kurzes Handbuch in fünf Bänden.
Bd. V/2
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967.

41. BICKENBACH, J., G. TÖNDURY:
Erkrankt der Fetus bei Grippe in graviditate ?
Biol. Neonat. 3 : 120-148 (1961).

42. BIEMOND, A.: Experimentelle Mikroencephalie
Verh. 3. internat. Kongr. Neur. 1939, S. 532.
Zbl. Neur. 98, 298.

43. BIXLER, D., R.M. ANTLEY:
Microcephalic dwarfism in sisters.
Birth defects 10(7) : 161-5, 1974.
(New York).

44. BIXLER, D., J.C. CHRISTIAN, R.J. GORLIN:
Hypertelorism, Microtia and Facial Clefting: A New Inherited Syndrome.
Birth Defects: Original Article Series.
Vol V No. 2 1969.

45. BLACK, J.A., R.E. BONHAM CARTER:
Association between aortic stenosis and facies of severe infantile hypercalcemia.
Lancet 2 : 745-49; 1963.

46. BLACKWOOD, W., P.H. BUXTON, J.N. CUMINGS, D.J. ROBERTSON, S.M. TUCKER:
Diffuse cerebral degeneration in infancy (Alpers' disease).
Arch. Dis. Child., 38 : 193-204, 1963.

47. BÖÖK, J.A., J.W. SCHUT, S.C. REED:
A clinical and genetical study of microcephaly.
Am. J. Mental Deficiency, 57, 637-660 (1953).

48. BORKENSTEIN, M., W. FALK:
Zur Klinik des Dubowitz-Syndroms.
Wien. med. Wochenschr. 128 (1) 14-7/15, Jan. 1978.

49. BOSCH, VAN DEN J.:
Microcephaly in the Netherlands
Act. genet., 7, 398-402 (1957)

50. BOSCH, VAN DEN J.:
Microcephaly in the Netzherlands:
A clinical and genetical study.
Ann. hum. Genet. (London) 23 (1959) 91-116.

51. BOTHMAN, L., D.E. ROLF:
The Kayser-Fleischer Ring in Wilson's disease and microcephaly.
Amer. J. Ophth. 19 (1936), 26.

52. BOUCHARLAT, J., J. LEDRU, M. RATEL, M. BOST, J.C. SERRE, A. FAVIER:
A propos de deux nouveaux cas d'enfants microcéphales avec retard de croissance intrautérin nés de mère phénylcétonurique.
Ann. Med. Psych. (Paris) 2 : 542-50, Nov. 72.

53. BRANDON, M.W.G., KIRMAN, B.H., C.E. WILLIAMS:
Microcephaly.
J. ment. Sci. 105, 721-747 (July) (1959 a).

54. BRANDON, M.G.W., B.H. KIRMAN, C.E. WILLIAMS:
Microcephaly in one of monozygons twins.
Arch. Dis. Childh., 1959, 34, 56.

55. BRAUN, K.: Erbliche Sondertypen der Mikrocephalien
Diss. Erlangen 1970.

56. BREG, W.R., M.M. ARONSON, R. HILL, A.E. GREENE, L.L. CORIELL:
Deletion in the short arm of chromosome 9 from a subject with congenital cerebral mal/development.
Repository identification No. GM - 870
Cytogenet. Cell. Genet. 17 (5) : 296-7, 1976.

57. BREG, W.R., M.W. STEELE, O.J. MILLER, D. WARBURTON, A. DE CAPOA, P.W. ALLERDICE:
The cri du chat syndrome in adolescents and adults: Clinical finding in 13 older patients with partial deletion of the short arm of Chromosome No. 5(5p-)
J. Pediat. 1970, 77/5 (782-791) (St. Louis).

58. BRENNER, W.: Zur Frage der Erblichkeit von Mikrocephalie und Hydrocephalie.
Z. mensch. Vererb.- u. Kustitutionslehre Bd. 30, S. 375-402 (1951).

59. BREWSTER, T.G., P.S. GERALD:
Chromosome Disorders associated with mental retardation.
Pediatr. Ann. 7 (2) 82-9, Feb. 78.

60. BROWN, S.O.: Effects of Continuons Low Intensity Radiation on Successive Generations of the Albino Rat. Genetics 1964, 50/5 (II) (11o1-1113).

61. BROWN, N.J., B.D. CORNER, M.C.H. DODGSON: A second case in the same family of congenital Familial Cerebral Lipoidosis Resembling Amaurotic Family Idiocy. Arch. Dis. Child. Vol XX/X, 1954 S. 48-54.

62. BROWN, E.S., H.A. WAISMAN: Mental Retardation in Four Offspring of a Hyperphenylalaninemic Mother. Pediatrics 1971 48/3 (401-410) (Springfield).

63. BURCK, U.: De Barsy-Syndrom- eine weitere Beobachtung. Klin. Pädiat. 186; 15; Sept. 1974.

64. BUTENANDT, O.: Genetischer und endokriner Minderwuchs. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH. 1974 Lövenich.

65. BUURMANN, G., G. LANGENDÖRFER, J. NOACK, H.J.WITT: Vorkommen und Verteilung von Mißbildungen in den letzten 55 Jahren. Zbl. Gynäk. 80 (1958), 1432.

66. CAMPBELL, G.D.:Chlorpropamide and Foetal Damage Brit. Med. J. 5322 : 59-60 5. Jan. 63 (London).

67. CANTÚ, J.M., J.A. ROJAS, D. GARCIA-CRUZ, A. HERNÁNDEZ, P. PAGÁN:
Autosomal recessive microcephaly associated with chorioretinopathy.
Hum. Genet. 36 (2) : 243-7, 15. Apr.77.

68. CAO, A., C. CIANCHETTI, E. SIGNORINI, M. LOI, G. SANNA und S. DE VIRGILIIS:
Agenesis of the corp. callosum, infantile spasms, spastik quadriplegia, microcephaly and severe mental retardation in three siblings.
Clin. Genet. 12 (5) 290-6, Nov. 77.

69. CARSON, M., M. REID:
Letter: Warfarin and fetal abnormality.
Lancet 1 : 1127, 76.

70. CARTER, R., E. BAKER, D. HAYMAN:
Congenital Malformations Associated with a Ring 4 Chromosome.
J. Med. Genet. 1969 6/2 (224-227).

71. CASTELLS, S., E. ORTI, R. THAU, S. INAMDAR, S. SALTZMAN:
Cerebral dwarfism. A newly described syndrome of brain dysfunction and growth retardation associated with abnormal hypothalamic control of HGH and ACTH release.
Excerpta medica Int. Congress. Series 236 : 45, 1971.

72. CASTELLS, S., K.K. VOELLER, C. VINAS, CH. LU:
Cerebral dwarfism. Association of brain dysfunction with growth retardation.
J. Pediatr. 1974 85/1 (36-42).

73. CENANI, A., PFEIFFER, R.A., H.A. SIMON:
Ring Chromosome 18 (46, XX, 18 r)
Humangenetik 1969 7/4 (351-352).

74. CENANI, A., L. SCHOELLER, G. SCHUBART:
Deletion am langen Arm eines Chromosoms Nr. 18 (46, XX, 18 q^-)
Arch. Kinderheilk. 1969 178/3 (266-272).

75. CERVENKA, J., C.A. HANSEN, R.A. FRANCOIOSI, R.J. GORLIN:
Trisomy 22 with 'cat eye' anomaly
J.Med. Genet. 1977 14/4 (288-290).

76. CHAKANOVSKIS, J.E., G.R. SUTHERLAND:
The Smith-Lemli-Opitz-Syndrome in a Profoundly Retarded Epileptic Boy.
J. Ment. Defic. Res. 15 : 153-62, Sep. 1971.

77. CHAR, F., J.E. DOUGLAS, W.T. DUNGAN:
Familial multiforme ventricular extrasystoles with short stature, hyperpigmentation and microcephaly. A new syndrome.
Birth Defects. Orig. Art. Ser. 1975 11/5 (63-69).

78. CHILDS, B., W.L. NYHAN, M. BORDEN, L. BARD, R.E. COOKE:
Idiopathic hyperglycinèmia and hyperglycinuria. A new disorder of amino acid metabolism'.
Pediatrics 27, 522, 1961.

79. CHIYO, H., J. FURNYAMA, N. SUEHARA, Y. OBASHI, H. KIKKAWA, F. IKOMA:
Possible intrachromosomal duplication in a case of trisomiy 9 p
Hum. Genet. 1976 34/2 (217-221).

80. CHRISTIAN, J.C., P.A. ANDREWS, P.M. CONNEALLY, J. MÜLLER:
The adducted thumbs syndrome. An autosomal recessive disease with arthrogryposis, dysmyelination, craniostenosis, and cleft palate.
Clin. Genet. 2 (1971) 95-103.

81. COCKAYNE, E.A.:Dwarfism with retinal atrophy and deafness.
Arch. Dis. Childh. 11 : 1, 1936.

82. COFFIN, G.S., E. SIRIS:
Mental retardation with absent fifth fingernail and terminal phalanx.
Am. J. Dis. Child., 119 : 433-39; 1970.

83. COHEN, M.M., R.J. GORLIN, M. FEINGOLD, R.W.TEN BENSEL:
The Beckwith-Wiedemann-Syndrome
Amer. J. Dis. Child./ Vol 122, 1971.

84. COMBS, J.T., J. GRUNT, I.K. BRANDT:
New Syndrome of Neonatal Hypoglycemia. Association with visceromegaly, macroglossia, microcephaly and abnormal umbilicus.
New Eng. J. Med. 275 : 236-43, 4. Aug. 66.

85. CORTES, M., P.L. PATRIARCA:
Chromosoma 18 ad anello
Mine. Pediat. 1971 23/20 (902-908).

86. COWIE, V.: The genetics and sub-classification of microcephaly.
Journal of Mental Defic. Research 1960, 4, 42-47.

87. CRISALLI, M., E. REBOA, R. MONTEVERDE:
Trisomia F. Un caso di mosaicismo.
Minerva Pediat 1969 21/31 (1443-1448).

88. CROME, L., G.C. KANJILAL:
Cockayne's syndrome: case report.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1971 34/2 (171-178).

89. CRUSSI, F.G., D.M. ROBERTSON, J.L. HISCOX:
The Pathological Condition of the Lesch Nyhan syndrome. Report of two cases.
Amer. J. Dis. Child. 1969 118/3 (501-506).

90. CRUZ DE LA, F.F.:
Bird-headed dwarf: a case report
Amer. J. Ment. Defic. 68 : 54-62, Jul. 63.

91. DACCU-VOUTETAKIS, C., N. LEGOTHETIS, M. CONSTANTINIDIS, N. MATSANIOTIS:
Defective growth hormone secretion in primary microcephaly.
J. Pediatr. 85(4) : 498-502, Oct.74.

92. DALLAIRE, L.: A Ring B Chromosome in a Female with Mutiple Sheletal Abnormalitics.
Birth Defects Orig. Art. Ser. 1969 5/5 (114-116).

93. DALLAPICCOLA, B., G. GIOVANELLI, A. FORABOSCO:
The Radiological Pattern Associated with Trisomy of the Short Arm of Chromosome No. 4.
Pediat. Radiol. 1975 3/1 (34-40).

94. DALLAPICCOLA, B., G. PISTOCCHI, A. FORABOSCO, L. CAPRA:
Skeletal Changes in the "Cri du Chat" Syndrome.
Acta.Genet. Med. (Bologna)vol. 22 (39-44).

95. DANIEL, W.L.: A genetic and biochemical investigation of primary microcephaly.
Am. J. Ment. Defic. 75 : 653-62, May 71.

96. DANNENBERGER, A.:
Die Mikrocephalen - Familie Becker in Bürgel
Klin. Psych.Krkh. 7, 27 (1912).

97. DAUBE, J.R., S.M. CHOU:
Lissencephaly: two cases
Neurology (Minneap.) 16 : 179-91, Feb. 66.

98. DAVIES, H., B.H. KIRMAN:
Microcephaly.
Arch. Dis. Child. 37 : 623-7. Dec. 62

99. DEAN, L., D.A. ABELL, N.A. BEISCHER:
Indidence of anancephaly and other major malformations when oestriol excretion is very low.
Brit. Med. J. 1977 1/6o56 (257-258).

100. DEATON, J.G., A.T.L.O. MENDOZA:
Smith-Lemli-Opitz-Syndrome in a 23-Year-Old Man
Arch. Int. Med. 132 : 422-3, Sep. 73.

101. DE BARSY, A.M., E. MOENS, L. DIERCKX:
Dwarfism, oligophrenia and degeneration of the elastic tissue in skin and cornea. A new syndrome ?
Helv. Paediatr. Acta. 23 : 305-13, 1968.

102. DEIBEL, R.: Virusembryopathien.
Dtsch. med. Wschr. 40, 1966, S. 1792.

103. DE MÉNIBUS, C.H., F. GRAIC, A.LEMONNIER, F. FLEURY, C. DAVY, D. SAMSON-DOLLFUS:
Les Enfants Nés de Mères Phénylcétonuriques.
Sem. Hop. Paris (Ann. Pédiat) 1967, 43/26-27 (1746-1750).

104. DEMYER, W.: Vinblastine-induced malformations of face and nervous system in two rat strains.
Neurology (Minneap) 14 : 806-8 Sep. 64.

105. DESTINÉ, M.L., H.H. PUNNETT, S. THOVICHIT, A.M. DIGEORGE, L. WEISS:
La Délétion Partielle du Bras Long du Chromosome 18 (Syndrome 18 Q-). Rapport de Deux Cas.
Ann. Genet. 1967, 10/2 (65-69).

106. D'HOORE, E., F. GULLOTTA:
Entmarkungsprozeß mit Hirnverkalkungen bei einem mikrozephalen Säugling. Cockayne-Syndrome ?
Acta Neuropathol. (Berl) 18 : 311-6, 1971 (Eng. Abstr.) (Ger).

107. DIEKER, H., R.H. EDWARDS, G. ZURHEIN, et al.:
The lissencephaly syndrome.
Birth defects, Orig. Art. Ser.
1969 3/2 (II) (53-64).

108. DOCUMENTA GEIGY:
Wissenschaftliche Tabellen
7. Auflage, Basel 1968.

109. DUBOWITZ, V.: Familial low birth weight dwarfism with an anusual facies and a skin eruption.
J. Med. Genet. 2, 12-17 (1965).

110. DUKATZ, U.: Die Häufigkeit von autosomal-dominant und x-chromosomal vererbten Krankheiten; - eine Literaturstudie -
Diss. Marburg 1975.

111. DUMARS, K.W., L.G. CARNHAM, R.V. BARRETT:
Median Facial Cleft Associated with Ring E Chromosome.
J. Med. Genet. 1970 7/1 (86-90).

112. DUMARS JR, K., C. GASKILL, N. KITZMILLER:
Le Cri du Chat (Crying Cat) Syndrome.
Am. J. Dis. Child. 1964, 108/5 (533-537).

113. DUMERMUTH, E.: Über elektroencephalographische Untersuchung dyskranieller Kinder (Mikro- und Makrocephalie, Kraniosynostose).
Helv. Pediat. Acta, 13, 618-635, 1958 (Basel).

114. DUNN, P.M.: Congenital malformations and maternal diabetes.
Lancet 1964, II/ 7360 (644-645).

115. DYGGVE, H.: Microcephalia vera.
H. Ugeshr. Laeger 135 : 1822, 20, Aug. 73.

116. DYGGVE, H.V., M. MIKKELSEN:
Partial Deletion of the Short Arms of a Chromosome of the 4-5 Group (Denver).
Arch. Dis. Childh., 1965, 40, 82-85.

117. ECHEVERRIA, P., G. MILLER, A.C.M. CAMPBELL, G. TUCKER:
Scalp vesicles within the first week of life: A clue to early diagnosis of herpes neonatorum.
J. Pediat. 1973, 83. S. 1062-1064.

118. EHRLICH, R.M.:Letter: Defective growth hormone secretions in primary microcephaly.
J. Pediatr. 87 (1): 151-2, Jul 75.

119. EICHHORN, D., N. BAYLEY:
Growth in Head Circumference From Birth Through Young Adult-hord.
Child. Develop 33 : 257-271 May 1962

120. EMBERGER, J.M., C. MARTY DOUBLE, D. PINCEMIN, J. CADERAS DE KERLEAU:
Holoprosencephaly due to 69, XXX triploidy in a 5 month old fetus.
Ann. Genet. 1976 19/3 (191-193)

121. EMBERGER, J.M., J. REY, D. RIEU, D. DOSSA, H. BONNET, R. JEAN:
Monosomie 21 avec Mosaique 45, XX, 21 - / 46, XX 21 pi.
Arch. Franc. Pediat. 1970 27/10 (1069-1079).

122. ERBSLÖH, F.: Dystrophische Prozesse des Zentralnervensystems
in G. Bodechtel. Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

123. ESBAUGH, D.: Relation of the changes in the brain to those in the skull of Crouzon's and similar diseases.
J. of Neuropath. 7, 328 (1948).

124. ESEN, F., N. RASKIN:
Contributions to the study of microcephalics.
Arch. Pediat. 75 : 15-26 (1958).

125. EVANS, D.J.K., A. HOLZEL:
Wilm's aniridia syndrome with transient hypo Gamma globulinaemia of infancy.
Arch. Dis. Childh. 1973 48/8 (645-646).

126. EVERBECK, H.: Extrauterine postpartuale Komplikationen S. 912 ff.
in O. Käser, V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen, J. Zander.
Gynäkologie und Geburtshilfe
Bd. II. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967.

127. FALK, W.: Beitrag zur Frage der menschlichen Fruchtschädigung durch künstliche radioaktive Isotope.
Medizinische 33/34 (1959), 1480.

128. FANCONI, A., FANCONI, G.:
Eine ungewöhnliche Form von idiopathischer Osteoporose mit Hypercalciurie, Kleinwuchs und Schwachsinn.
Helv. Paediat. Acta. 1975 30/1 (79-88).

129. FANCONI, G., A. WALLGREN:
Lehrbuch der Pädiatrie
Basel-Stuttgart 1972.

130. FARQUHAR, J.W., MILLER MC, G. LINDSAY, J.P. WELCH:
Maternal phenylketonuria.
Brit. Med. J. 1971, 1, 46.

131. FAUST, J., M. HABEDANK, C. NIEUWENHUIJSEN:
The 18 p- syndrome : report of four cases
Eur. J. Pediat. 1976 123/1 (59-66).

132. FEINGOLD, M., L. ATKINS:
A case of trisomy 9
J. Med. Genet. 1973 1o/2 (184-187).

133. FELD, M.: Crâniosténose et microcéphalie
Sem. Hôp. Paris, 31 : 1888-1893 (1958 b).

134. FELGENHAUER, W.R., G. KATAKALIDIS:
Syndrome de Fanconi I avec microphthalmie bilatérale et reins pelviens sondés.
Arch. Genet. (Zürich) 1974 47/1 (27-36)

135. FEREMUTSCH, K.:
Das Großhirn einer Mikrocephalia vera.
Mschr. Psych., 129, 58-73 (1955).

136. FEROLI, E.J.: Familial Neutropenia. Report of six cases in one family.
Med. Ann. D.C. 1967, 36/12 (742-745 + 750).

137. FERRANTE, E., BRUNI, L., P. VIGNETTI, MALAGUZZI, O. VALERI:
Klinefelter syndrome with karyotype XXXXY in a 3 jr. old infant.
Arch. Ital. Pediat. 1966, 24/4 (275-286).

138. FERRIER, S., M. FREUND, A. GRETILLAT:
A propos d'une observation de chromosome en anneau en mosaiqué 46 XY, Cr/ 46, XY.

139. FISCH, R.O., W.C. KETTERLING, L.E. SCHACHT, R.D. LETSON:
Ocular abnormalitics of a child associated with familial microcephaly.
Amer. J. Ophthal 1973 76/2 (260-264).

140. FISCH, R.O., W.A. WALKER, J.A. ANDERSON:
Prenatal and Postnatel Developmental Consequences of Maternal Phenylketonuria.
Pediatrics 37 : 979-86, Jan. 66. (Springfield).

141. FISCHER, M.M., C. WELKER, H.A. WAISMAN:
Generalized Growth Retardation in rats Induced by Prenatal Exposuse to Methylazoxymethyl Acetate.
Teratology 5 : 223-32, Apr. 72.

142. FITCH, N., S. JEQUIER, A. PAPAGEORGIOU:
A familial syndrome of cranial, facial, oral and limb anomalies.
Clin. Genet. (Kbh.) 1976 10/4 (226-231).

143. FITCH, N., LEVY, E.P.:
Adduct ed thumb syndromes.
Clin. Genet. (Kbh.) 1975 8/3 (190-198).

144. FITCH, N., L. PINSKY, R.C. LACHANCE:
A form of bird-headed dwarfism with features of premature senility.
Amer. J. Dis. Child. 120 : 260, 1970.

145. FITZGERALD, M.G.:
Complex five break rearrangement.
Clin. Genet. (Kbh.) 1974 5/1 (62-67).

146. FLEISSNER, CH.:
Mikrocephalien nach Viruserkrankungen der Mutter in der Schwangerschaft.
Diss. med. 1971 Erlangen.

147. FLIPPEN, J.H.Jr.:
Cranio-facial dysostosis of Crouzon.
Pediatrics, 5 : 90-96, 1950.

148. FLORMAN, A.L., A.A. GERSHON, P.R. BLACKET, A.J. NAHMIAS:
Intrauterine infections with herpes simplex virus: resultant congenital malformiations.
J.Amer. Med. Ass. 1973, 225/2 (129-132).

149. FONTAINE, J.L., J. LAPRESLE, M. ETIENNE, A. SAFAR, G. MORLIER, R. LAPLANE:
[An anusual form of familial cerebro renal syndrome.]
Sem. Hop. Paris. 1973 49/26 (515-523).

150. FOX, H., J.Z. EMERY, R.A. GOODBODY, P.O. YATES:
Neurocutaneons melanosis.
Arch. Dis. Childh. 39 (1964) (508-516).

151. FOXTON, J.R.V., D. PITT, S. WIENER:
Reproduction in a female with Down's syndrome.
Aust. Paediat. J. 1965, 1/3 (176-177)
(Paediat. Hosp. Unit. Child. Cottages, Princess Str., Kew, Melbourne-).

152. FRAISSE, J., B. LAURAS, M.J. OOGHE, F. FREYCON, M.-O. RETHORE:
A Propos d'un Cas de Chromosome 9 en Anneau.
Ann. Genet. 1974 17/3 (175-180).

153. FRANCKE, U.,F. WEBER, R.S. SPARKES, P.D. MATTSON UND JOHN MANN:
Duplication 11 (q21 to 23qter) syndrome.
Birth Defects Orig. Artic. Ser. 1977 13/3 B (167-186).

154. FRANKENBURG, W.K., B.R. DUNCAN, R.W. COFFELT, R. KOCH, J.G. COLGWELL, CH.D.SON:
Maternal Phenylketonuria: Implications for Growth and Develope-ment.
J.Pediat. 1968 73/4 (560-570).

155. FRIED, K., M. ROSENBLATT, G. MUNDEL, R. KRIKLER:
Ring chromosome 13 syndrome.
Clin. Genet. 7 (3) : 203-8, Mar.75.

156. FRIEDMAN, A., et al:
Xerodermic idioty or De Sanctis Cacchione Syndrome. A Description of an 8-Year-Old-Patient with Xeroderma Pigmentosum, Mental Retardation and Dwarfism.
Clin. Pediatr. (Phila) 12 : 56-8, Jan. 73.

157. FROEWIS, J., W. PLATTNER:
Viruserkrankungen in der Schwangerschaft und Embryopathien.
Wien. klin. Wschr. 68, 1956, S. 645.

158. FRYNS, J.P., J. DEROOVER, H. VAN DEN BERGHE:
Malformative Syndrome with Ring Chromosome 13.
Humangenetik 1974 24/3 (235-240).

159. FUHRMANN, W., F. VOGEL:
Genetische Familienberatung.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1975.

160. GALLOWAY, W.H., A.P. MOWAT:
Congenital microcephaly with hicatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs.
J. Med. Genet. 1968 5/4 (319-321).

161. GALTON, D.J., J.P.D. RECKLESS, L.S. TAITZ:
Triglyceride storage disease.
A report of two affected children associated with neurological abnormalities.
Acta Pediat. Scand. (Uppsala) 1976 65/6 (761-768).

162. GANS, B.:
Mid-line cleft lip and palate with hydranencephaly and microcephaly.
Proc. Roy. Soc. Med. 57:115-6, Feb. 64.

163. GARCIA, C.A., C. DUNCAN:
Atelencephalic microcephaly.
Dev. Med. Child. Neurol. 19(2) : 227-32, Apr. 77.

164. GAUDIER, B., C. PONTE, C.A. DUQUENNOY, G.ET M. CALLENS, L. BALLESTER:
Retard de Croissance Intra-Utérine aved Microcéphalie chez Trois Enfants Nés de Mére Hyperphénylalaninémique.
Ann. Pediatr. (Paris) 19 : 269-76, Apr. 72.

165. GEMME, G., M.G. VIANELLO, M. ZERA, E. REBOA:
Minerva Pediat. 1973 25/32 (1338-1344).

166. GERALD, B., R. UMANSKY:
The Cornelia de Lange Syndrome: Radiographic Findings.
Radiology 1967, 88/1 (96-100).

167. GERALD, P.S., S. WARNER, J.D. SINGER, P.A. CORCORAN, J. UMANSKY:
A ring D Chromosome and anomalous inheritance of haptoglobin type.
J. Pediat. 70 : 172-9, Feb. 67.

168. GERMAN, J.: Bloom's Syndrome.
1. Genetical and clinical Observations in the first twenty-seven patients.
Amer. J. hum. Genet. 21, 196-227 (1969).

169. GERMAN, J., J. LEJEUNE, M.N. MACINTYRE:
Chromosomal Autoradiography in the Cri du Chat Syndrome.
Cytogenetics (Basel) 3 : 347-52, 1964

170. GIBSON, R.: The de Lange Syndrome: Report of Three Cases.
Canad. med. Ass. J. 1964, 91/12 (643-646).

171. GILES, J.P., L.Z. COOPER, S. KRUGMAN:
The rubella syndrome
J. Pediat. 66 : 434-7, Feb. 65.

172. GILLOT, F., L. SENDRA, J.P. RAOUX, L. MATTEI:
A propos de deux observations de microcéphalie constitutionelle apparue dans une même fratrie.
Pediatrie, 13, 76-78, 1958.

173. GIORGI, P.L., A. PACI, M. CECCARELLI, L. CIZZONI:
Chromosomal aberrations involving a member of the D Group in a mentally retarded child with multiple congenital anomalies.
Helv. Paediat. Acta 1967, 22/5 (466-471).

174. GIRAUD, F., M. HARTUNG, Y. BRUSQUET, A. STAHL, R. BERNARD:
Mosaique Chromosomique Emplexe: Trisomie D/ Disomie Partielle Pour un Grand Télocentrique.
Pediatrie 22 : 711-18, Sept. 1967.

175. GMYREK, D., F.M.G. OTTO, J. SYLLM-RAPOPORT:
Über das familiäre Auftreten von Fanconi-Anämie und Thrombocytopenie mit Mißbildungen.
Mschr. Kinderheilk. 1965, 113/9 (542-552).

176. GMYREK, D., SYLLM-RAPOPORT, J.:
Zur Fanconi-Anämie (FA)
Analyse von 129 beschriebenen Fällen.

177. GOERTTLER, Kl.:
Entwicklungsstörungen von Auge, Gehirn und Rückenmark im Experiment und in der menschlichen Pathologie.
Klin. Wschr. 39 (1961), 714 (a).

178. GÖLLESZ, V.: Retardation of Somatic Developement in Down's Disease (Mongolism)
Acta morph. acad. Sci. hung. 1963, 12/1 (85-102).

179. GOLTZ, R.W., R.R. HENDERSON, J.M. HITCH:
Focal dermal hypoplasia syndrome: a review of the literature and report of two cases.
Arch. Derm. 101 : 1, 1970.

180. GORDON, I.R.: Microcephaly and craniostenosis.
Clin. Radiol. 21 : 19-31, Jan.70.

181. GORDON, R.R., P. COOKE:
Ring-1 Chromosome and Microcephalic Dwarfism.
Lancet 2 : 1212-3, 5. Dec. 64.

182. GORLIN, R.J., J.J. PINDBORG:
Syndromes of the Head and Neck.
Mc. Graw-Hill. New York. Toronto. London 1964.

183. GORLIN, R.J., H. SEDANO:
Cockayne's syndrome.
Mod. Med.(Minneap) 1971 39/10
(168-169).

184. GRÄVINGHOFF, J., M. TOST:
Das Rubinstein-Taybi-Syndrom.
Mschr. Kinderheilk. 118 (1970)
479-484.

185. GRAND, R.J., S.W. ROSEN, P.A. SANT'AGNESE, W.R. KIRKHAM:
Unusual Case of XXY Klinefelter's Syndrome with Pancreativ Insufficiency, Hypothyroidism. Deafness, Chronic Lung Disease, Dwarfism and Mikrocephaly.
Amer. J.Med. 41 : 478-85, Sep. 66.

186. GRIFFIN, R.F., M.E. HUMIENNY, E.C. HALL, L.J. ELSAS:
Classic Phemylketonuria: Heterozygote Detection during Pregnancy.
Amer. J. Hum. Genet. 1973 25/6
(646-654).

187. GRIMM, J., H.C. HEMPEL:
Zur Strahlenschädigung des wachsenden menschlichen Organismus.
Arch. Kinderheilk. 176 : 127-33,
1967.

188. GROSS, M.: Der Hypertelorismus.
Ophthalmologica 131 (1956), 137.

189. GROSS, H., E. KALTENBÄCK:
Ätiologische Probleme bei den angeborenen und frühzeitig erworbenen Schwachsinnszuständen.
Wien. med. Wschr. 109, 1959, S.119.

190. GROSS, H., E. KALTENBÄCK:
Über eine Micrencephalia vera mit Fehlbildung und ubiquitarer Laminarschädigung der Großhirnrinde.
Wien. Zeitschrift f. Nervenheilkunde, 1960, 17, 324-336.

191. GROSSE, F.R., R.J. GORLIN, J.M. OPITZ:
The Dubowitz Syndrome.
Z. Kinderheilk. 110, 175-187 (1971).

192. GROTSKY. H., L.Y.F. HSU, K. HIRSCHHORN:
A Case of Cri-du-Chat Associated with Cataracts and Transmitted from a Mother with 4/5 Translocation.
J. Med. Genet. 171 8/3 (369-371).

193. GROUCHY, J. DE, M. ARTHUIS, CH. SALMON, M. LAMY, S. THIEFFRY:
Le Syndrome Du Cri du Chat. Une Nouvelle Observation.
Ann. Genet. Vol. 7 No. 1 1964
S. 14-16.

194. GROUCHY, J. DE, A. HERRAULTA, J. COHEN-SOLAL:
Une Observation De Chromosome 18 En Anneau (18 r).
Ann. Genet. 1968; 11/1 (33-38)

195. GROUCHY, J. DE, C. TURLEAU:
Atlas des maladies chromosomiques.
Expansion scientifiques francaise Paris 1977.

196. GROUCHY, J. DE, C. TURLEAU:
Clinical Atlas of Human Chromosomes.
Wiley Medical Publication New York, Chichester, Brisbane, Toronto 1977.

197. GUSTAVSON, K.-H., B. HAGBERG, S.C. FINLEY, W.H. FINLEY:
An apparently identical autosome in two severely retardes sisters with multiple malformations.
Cytogenetics 1962, I/I (32-41).

198. GUSTAVSON, K.H., et al:
Diverse chromo-somal anomalies in two siblings.
Acta Paediat. (Stockholm) 53 : 371-6, Jul. 64.

199. GUSTAVSON, K.H., et al:
Three non-mongoloid patients of similar phenotype with an extra G-like chromosome.
Clin. Genet. 3 : 135-46, 1972.

200. HABERLANDT, W.:
The Copenhagen chromosome (Syndrome of the small metacentric extra chromosome)
Ärztl. Forsch. 1971 25/7 (218-223).

201. HADDAD, R.K., A. RABE, G.L. LAQUEUR, M. SPATZ, M. VALSAMIS:
Intellectual Deficit Associated with Transplacentally Induced Microcephaly in the Rat.
Science, 1969, 163, 88-90.

202. HAGBERG, B., M. HALTIA, P. SOURANDER, L. SVENNERHOLM, O. EEG-OLOFSSON:
Polyunsturated fatty acid lipidosis. Infantile forme of so called neuronal ceroidlipofuscinosis I. Clinical and morphological aspects.
Acta Paediat. Scand. (Uppsala) 1974 63/5 (753-763).

203. HALL, B.D., F.D. RIGGS :
A new familial metabolic disorder with progressive osseous changes, microcephaly, coarse facies, flat

nasal bridge and severe mental retardation.
Birth Defects. Orig. Art. Ser. 1975 11/5 (79-90).

204. HALL, J.G.: Respense on letter
Lancet I; 1127, 1976.

205. HALLERVORDEN, J.:
Über diffuse symmetrische Kalkablagerungen bei einem Krankheitsbild mit Mikrocephalie und Meningoencephalitis.
Arch. f. Psychiat. u. Z. Neur., 184, 579-600 (1950).

206. HALLERVORDEN, J.:
Mikrencephalie
S. 917/918 in 9. Entwicklungsstörungen und frühkindliche Erkrankungen des Zentralnervensystems. Hdb. d. Inneren Medizin. Neurologie Bd. V; 3. Teil Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953.

207. HALPERIN, S.L.:
Three pedigrees of microcephalie. With a note on their genetic implication. J. of Heredity, 35, 211-214 (1944).

208. HANHART, E.: Über einfache Rezessivität bei Microcephalia vera, spuria et combinata und das herdweise Vorkommen der Microcephalia vera in Schweizer Isolaten.
Acta genet. med. gemell. 7 (1958) 445-524.

209. HANSHAW, J.B.:
Cytomegalovirus Complement-Fixing Antibody in Microcephaly.
New Engl. J.Med. 275 : 476-9, 1. Sep. 66.

210. HARRIES, R.E.:
Viral teratogenesis: a review with experimental and clinical perspectives.
Amer. J. Obstet. Gynec. 1974 119/7 (996-1008).

211. HARTL, F., J. LUTHER:
Vergleichende Messungen am Kopf und am knöchernen Schädel als Beitrag zur Konstitutionsbiometrie.
Z. Konstit.-Lehre 31 (1953), 381.

212. HARTLEY, W.J., K.G. HAUGHEY:
An outbreak of micrencephaly in lambs in New South Wales.
Aust. Vet. J. 50 : 55-8, Feb. 74.

213. HASLAM, RH., SP. BROSKE, CM. MOORE:
Trisomy 9 mosaicism with multiple congenital anomalies.
J. Med. Genet. 10 (1973) 180-184.

214. HEDNER, K., E. CARLSSON, F. MITELMAN:
Wolf Hirschhorn syndrome and balanced (4; 10) translocation in the father.
Clin. Genet. 1977 12/2 (101-103)

215. HEIMENDINGER, J.:
Die Ergebnisse von Körpermessungen an 5000 Basler Kindern von 0-18 Jahren.
Schweiz. med. Wschr. 88 (1958), 807-822.

216. HEINISCH, H.M.:
Zur Differentialdiagnose Vogelkopfzwerg und Rubinstein-Taybi-Syndrom.
Radiologie 7 : 387-90, Dec. 67.

217. HERRMANN, J., M. FEINGOLD, G.A. TUFFLI, J.M. Opitz:
A familial dysmorphogenetic syndrome of limb deformities, characteristic facial appearcance and associated anomalies:
the "pseudothalidomide" or "SC-syndrome."
Birth Defects: Original Article Series, Vol. V, No. 3, March 1969 pp 81-89 Williams & Wilkins Co. Baltimore.

218. HERRMANN, J., J.M OPITZ:
The Lenz microphthalmia syndrome.
Birth Defects Orig. Art. Ser. 5 (1969), 138-143.

219. HERRMANN, J., P.D. PALLISTER, J.M. OPITZ:
Craniosynostosis and craniosynostosis syndromes.
Rocky Mt. Med. J. 66 (5) : 45-56, 1969.

220. HEUYER, G., L. DENOYELLE, A. BERNARD:
Nanisme avec infantilisme, microcéphalie, malformations osseuses et cutanées du type de nanisme sénile ou progéria chez deux frères.
Soc. Pediat. Paris, 34, 159-170, 1936.

221. HIJMANS, JC., D.B. SHEARIN:
Partial deletion of short arms of cromosome No. 5. Report of a case in a fraternal twin.
Am. J. Dis. Child. 109 : 85-9, Jan. 65.

222. HINDEN, E.V.: Idiocy in one of Monozygotic Twins
Brit. med. J. 1 333 (1956).

223. HOEFNAGEL, D., D. WURSTER, J. POMEROY, R. BENZ:
The Smith-Lemli-Opitz Syndrome
in an Adult Male.
J. Ment. Defic. Res. 13 : 249-57,
Dec. 69.

224. HOERNCHEN, H., H.W. STUHLSATZ, L. PLAGEMANN:
Kinder phenylketonurischer Mütter
Deutsche medizinische Wochenschrift
1977,102/9 (308-312).

225. HOFF, H.: Die neurologische Symptomatologie
der pränatalen Infektionen.
In Bieling, R., Flamm, H.; Pränatale Infektionen, S. Karger, Basel-New York, 1960.

226. HOFFEREK, W.: Chromosomenbefunde bei Mikrozephalien
Diss. Erlangen, Nbg. 1972.

227. HOLBEK, S., U. FRIEDRICH, K. BROSTRØM, G.B. PETERSEN:
Monosomy for the Centromeric and
Juxtacentromeric Region of Chromosome 21.
Humangenetik 1974 24/3 (191-195).

228. HOLLANDER, R.:
Besteht ein Zusammenhang zwischen
heterospezifischer Schwangerschaft
und Mongolismus. M.m.W. 1953, 1o25-1o26.

229. HOLMES, L.B., H.W., MOSER, S. HALLDORSSON, C. MACK, PANT, S.S., B. MATZILEVICH:
Mental retardation. An atlas of
diseases with associated physical
abnormalities.
The Macmillan Co., New York, 1972.

230. HOOFT, C., D. CARTON, E. BROEKAERT, E. DEVOS, F. DE SCHRIJVER:
Les énfants mères phénylcétonuriques.
Acta paediat. Belg. 1970 24/1 (5-19).

231. HOOFT, D., R. DE HAUWERE, K.J. VAN ACKER:
Familial non-congenital microcephaly, peculiar appearance, mental... to spasticity and choreoathetosis.
Helv. Paediat. Acta 1968, 23/1 (1-12).

232. HORSTMANN, W.:
Hinweise auf zentralnervöse Schäden im Rahmen der Thalidomid-Embryopathie.
Zeitschrift für Kinderheilk., 96 : 291-301, 1966.

233. HSIA YE, M. BRATU, A. HERBORDT:
Genetics of the Meckel Syndrome (Dysencephalia Splanchnocystica)
Pediatrics 48 : 237-47, Aug. 1971.

234. HUGHES, A., J. GRIEVES:
Medium grade microcephaly in a Bantu family.
S. Afr. J. med. Sci. 18 : 19-30 (1953).

235. HUME, O.S.: Toxoplasmosis and pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. Vol. 114 No. 5, 1972.

236. HUSTINX, T.W.J., J.C.H.M. WIJFELS:
"Cri du Chat" Syndrome
Maandschrift voor Kindergeneesk., XXX III, afl. 8., S. 286-298, 1965.

237. ILLINGWORTH, RS., et al:
Head circumference of infants related to body weight.
Arch. Dis. Child. 40 : 672-6, Dec. 65.

238. INSLEY, J.: Syndrome Associated with a Deficiency of Part of the Long Arm of Chromosome No. 18.
Arch. Dis. Childh. 1967, 42/222 (140-146).

239. ISHMAEL, J., K.M. LAURENCE:
An extra small meta-centric chromosome in a mentally retardes boy.
J. Med. Genet. 1968 5/4 (335-340).

240. ITOH, Y., H.GOTOH:
Cat Cry Syndrome.
Tok okeu J. Exp. Med. 1967, 91/4 (349-354).

241. JACKSON, L., M. BARR:
A 45, XY, 5 - 15-, t (5q 15q) Cri du Chat Child.
J. Med. Genet. 1970. 7/2 (161-163).

242. JACOBI, G., R. EMRICH, A. RITZ:
[Pneumo-encephalographic findings in children with microcephaly.]
Fortschr. Geb. Roentgenstr. Nuklearmed. 120 : 283-92, Mar. 74.

243. JACOBSEN, L.J., G. BERNAL, G.N. LOPEZ:
Effects of behavioural training on the functioning of a profoundly retarded microcephalic teenager with cerebralpalsky and without language verbal compression.
A case study.
Beh. Res. Ther. 11 : 143-5, Feb. 73.

244. JAFFÉ, E.R., G. NEUMANN, H. ROTHBERG, F.T. WILSON, R.M. WEBSTER, J.A. WOLFF:
Hereditary methemoglobinemia with and without mental retardation.
Amer. J. Med. 1966, 41/1 (42-55).

245. JAMES, A.E., L. ATKINS, M. FEINGOLD, M. L. JANOWER:
The Cri du Chat Syndrome.
Radiology 1969, 92/1 (50-52).

246. JENSEN-JAZBUTIS, G.T.:
Clinical-anatomical study of microcephalia vera (a microcephalic brother and sister with atrophy of the left mamillary body).
J. Hirnforsch.12 : 287-305, 1970-71.

247. JENKINS, M.E.:Hazards to the fetus and newborn from maternal illness and medications.
J. nat. med. Ass. (N.Y.) 1963, 55/5 (373-378).

248. JERVIS, G.A.: Microcephaly with extensive calcium deposit and demyelination.
Journal of neuropathology and experimental neurology, 1954, 13, 2, 318-329.

249. JERRIS, G.A., C.W. STIMSON:
De Lange Syndrome.
The "Amsterdam type" of mental defect with congenital malformation.
J. Pediat. 1963; 63/4 (I) (634-645).

250. JOBST, K.: Teratogenous Changes and Tumors in Rats Following Treatment with Methylnitroso-Urea (MNU). Neoplasma (Bratisl) 14 : 435-6, 1967.

251. JOHNSON, V.P.: Smith-Lemli-Opitz Syndrome: Review and Report of Two Affected Siblings. Z. Kinderheilk. 1975 119/4 (221-234).

252. JOHNSON, V.P., R.D. MULDER, R. HOSEN: The Wolf Hirschhorn (4p) syndrome- Clin. Genet. (Kbh.) 1976 10/2 (104-112).

253. JONES, V.L., D.W. SMITH: Recognition of the Fetal Alcohol Syndrome in Early Infancy. Lancet,Nov. 3, 1973, 999.

254. JONES, K.L., D.W. SMITH, C.N. ULLELAND, A.P. STREISSGUTH: Pattern of Malformation in Offspring of Chronic Alcoholic Mothers Lancet 1973 1/1815 (1267-1271).

255. JONSON, K.M., J.G. LYLE, M.J. EDWARDS, R.H.PENNY: Effects of prenatal heat stress on brain growth and serial discrimination reversal learning in the guinea pig. Brain. Res. Bull. 1 (1) 133-50/ Jan. 76.

256. JÖRGENSEN, J., E. PARIDON, F. QUAADE:
The external cranial volume of macro- and microcephalie children.
Acta paediat. (Stockholm) 48, 469 (1959).

257. JUBERG, R.C., J.R. HAYWARD:
A new familial syndrome of oral, cranial and digital anomalies.
J. Pediatr. 74 : 755-62, 1969.

258. JUBERG, R.C., M.B. VAN NESS:
A new form of hereditary short limbed dwarfism with microcephalus.
Clin. Genet. 7 (2) : 111-9, Feb. 75.

259. JUDGE, C.G., J.E. CHAKANOVSKIS:
The Smith-Lemli-Opitz-Syndrome.
Med. J. of Australia, 2, 1971 Sidney, S. 145-7.

260. JUHL, J.H., R.L. WESENBERG, J.L. GWINN:
Roentgenographic findings in Fanconi's anemia.
Radiology 1967, 89/4 (646-653).

261. KABARITY, A., J. LEJEUNE, E. PÜSCHEL, H. SCHADE:
D/E Translokation bei Meningoenzephalocele, Mikrozephalie und Pseudoenenzephalie.
Dtsch. Med. Wochenschr. 97 : 2009-11, 29. Dec. 72.

262. KAIJSER, K.: Case report of an extra, small, acrocentric chromosome in a non mongoloid girl.
Clin. Genet. (Kbh.) 1974 5/3 (254-258).

263. KAMEYAMA, Y., Y. HAYASHI, K. HOSHINO:
Long-term pathological effects of prenatal x-radiation on the developing brain - abnermal vascularity ...
Ann. Rep. Res. Inst. Environ. Med. Nagoya Univ. 19 : 75-83, 1972.

264. Kamoshita, S., M. IGARASHI, R. KOHNO:
Microcephaly with peculiar demyelination mimicking Pelizaeus-Merzbacher disease.
Acta Neuropathol. (Berl.) 40(1) : 95-8, 26. Sept. 77.

265. KAPLAN, E., W.W. ZUELZER:
Familial nonspherocytic hemolytic anemia.
Blood 5 (1950), 811.

266. KARP, L.E., D.W. SMITH, G.S. OMENN, S.L. JOHNSON, K. JONES:
Use of Ultrasound in the Prenatal Exclusion of Primary Microcephaly.
Gynecol. Invest. 5 (5-6) : 311-6, 1974.

267. KASUBUCHI, Y: [Experimental studies on the etiological mechanism of congenital microcephaly.]
Brain Nerv.28 (10) 1101-14/ Oct. 76.

268. KAUFMANN, R.L., D.L. RIMOIN, A.L. PRENSKY, W.S. SLY:
An oculocerebrofacial syndrome.
Birth defects 7(1) 135-8, Feb. 71.

268. KÄSER, H., P. COTTIER, J. ANTENER:
Glucoglycinurie, a new familial syndrome.
J. Pediat. 61 : 386; 1962.

269. KEITH, C.G.: Congenital choroido-retinitis and cerebral damage from unidentified infective agents. Med. J. Aust. 1 : 177-81, 9. Feb. 74.

270. KENIS, H., Th. HUSTINX: A Familial Syndrome of Mental Retardation in Association with Multiple Congenital Anomalies Resembling the Syndrome of Smith-Lemli-Opitz. Maandschr. Kindergeneesk. 1967, 35/2 (37-48).

271. KESSEL, E., R.A. PFEIFFER, W. KOSENOW: Der Phänotyp der Trisomie des kurzen Armes eines Chromosoms Nr.4. (Ein neuer Fall mit t (4p,11q). Klin. Padiat. 1976 188/3 (215-219).

272. KEUTEL, J., J. KINDERMANN, H. MÖCKEL: Eine wahrscheinlich autosomal-recessiv vererbte Skelettmißbildung mit Humeroradialsynostose. Humangenetik 9, 43-55 (1970).

273. KEUTEL, J., S. MARGHESCU, W. TELLER: Bericht über einen Fall mit dermatohistologischen, endokrinologischen, immunologischen und cytogenetischen Untersuchungen. Z. Kinderheilk. 1967, 101/2 (165-180).

274. KHORSANDI, M., D.S. ALEXANDER, A.M. BRYANS, M.D. HAUST:
Failure to thrive and short stature associated with XXY chromosomal pattern.
Pediatrics, 33 : 904, 1964.

275. KIBEL, M.A., F.R. BURNESS:
"The Happy Puppet" Syndrome.
Centr. Afr.J. Med. 1973 19/5 (91-93).

276. KLOEPFER, H.W., R.V. PALTOU, W.J. HANSCHE:
Genetics of microcephaly in Louisiana.
Proc. Amer. Psychopath. Ass. 56 : 244-51, 1967 (14 ref).

277. KLOEPFER, H.W., R.V. PLATON, W.J. HANSCHE:
Manifestations of a recessive gene for microcephaly in a population isolate.
J. Génét. hum. 1964, 13/1 (52-59).

278. KOCH, G.: Degenerative Entmarkungskrankheiten (Diffuse Sklerosen) in P.E. Becker Humangenetik. Ein kurzes Handbuch in fünf Bänden. V/1 1966.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart.

279. KOCH, G.: Erworbene und erbliche Schwachsinnszustände.
Medizinische 1961, I, 1870.

280. KOCH, G.: Genetics of microcephaly in man
Proceedings of the X. International Congress of Genetics, August 20.-27., 1958. Montreal Canada.
Vol. II., pag. 149.

281. KOCH, G.: Genetische Beratung - pränatale Diagnostik.
Palm und Enke, Erlangen 1974.

282. KOCH, G.: Genealogisch-demographische Untersuchungen über Mikrozephalie in Westfalen.
Westdeutscher Verlag, Köln und Opladen 1968.

283. KOCH, G.: Metabolisch und chromosomal bedingte Schwachsinnszustände.
Ärztl. Fschg. 15 (1961) 354-366.

284. KOCH, G.: Microcephaly, acquired and hereditary forms.
Dtsch. Ärztebl. 1974, 71/46 (3313-3321).

285. KOCH, G.: Nervenkrankheiten vorwiegend exogener Natur oder noch ungeklärter Ätiologie.
in
P.E. Becker Humangenetik Bd. V/1
1966, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart.

286. KOCH, G.: New data concerning the clinical and genetical research of the mentally retarded child.
Ärztl. Forsch. 1963, 17/1 (1-16).

287. KOCH, G.: Phakomatosen.
in
Becker, P.E., Humangenetik, Bd. V/I
1966.

288. KOCH, G.: Sondertypen des Schwachsinns
in
Becker, P.E., Humangenetik, Bd. V/2
1967. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart.

289. KOCH, G.: Zur Genetik der Mikrocephalie. 6. Tagg. Dtsch. Antrop. 1958.

290. KOCH, G., G. SCHWANITZ, H.-D. ROTT: L'importance des Etudes Cytogénétiques pour la Concordance on la Disvordance des Jumeaux. Acta genet. (Roma) 19 (1970) 44-48.

291. KOMAI, T., K. KISHIMOTO, Y. OZAKI: Genetic study of microcephaly based on Japanese material. Amer. J. of Human Genetics 1955, 7, 51-65.

292. KOUSSEFF, B.G., L.Y.F. HSU, S. PACIUS, K. HIRSCHHORN: A partial long arm deletion of chromosome 7, 46, XY, del (7) (q32). J. Med. Genet. 1977, 14/2 (144-147).

293. KOZLOWSKI, K., M. HANICKA, H. ZYGULSKAMACHOWA: Dysplasia cleido facialis. Z. Kinderheilk. 1970, 108/4 (331-338).

294. KRÄMER, P.: Erworbene und erbliche Formen der Mikrozephalie. Diss. Münster 1963.

295. KUCEROVA, M.: [Cytogenetic an clinical consequences of intrauterine exposure to radiation in a girl, 4,5 yr. after exposure] Abstrakt. Cs. Pediat. 1970 25/4 (185-188).

296. KUČEROVA, M., Z. POLIVKOVÁ:
A Case of a Girl with a 21 Ring Chromosome.
Hum. Hered. (Basel) 1974 24/1 (100-104).

297. KUČEROVA, M., Z. POLÍVKOVÁ, M. POKORNÁ:
Deletion of long arms of chromosome 13.
Humangenetik 1975, 27/3 (255-257).

298. KÜNTZEL, J.: Viruskrankheiten, insbesondere Röteln während der Schwangerschaft als Ursache angeborener erworbener Taubstummheit und anderer angeborener Defekte.
HNO, Beih. Zschr. Hals-Nasen-Ohrenheilk. 3, 1955, S. 255.

299. KUSHNICK, T.H., T.P. MASSA, R. BAUKEMA:
Orofaciodigital syndrome in a male.
J. Pediat. 1963, 63/6 (1130-1134).

300. KUSHNICK, T., G. MATSUSHITA:
Partial Deletion of Long Arms of Chromosome 18.
Pediatrics 1968 42/1 (194-197).

301. LAFOURCADE, J., L. BOCQUET, J. CRUVEILLER, H.SARAUX, R. BERGER, J. LEJEUNE, Y.H. BAROCHEZ, R. TURPIN:
[Chromosomal aberrations and human diseases. Anatomical study of the trisomy 13.]
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 1964, 115/5, (383-399).

302. LAMY, M., M.-L. JAMMET, P. MAROTEAUX, N. AJJAN:
[Dyscephalia (Hallermann-Streiff-Francois' Syndrome).]
Arch. Franc. Pediat. 1965, 22/8 (929-938).

303. LANDAUER, W.: Phenocopies and geno-type, with special reference to sporadically-occurring developmental variants.
The American Naturalist, XCL, 79, (1957).

304. LARGET- PIET, L., R. ROUCHY, J. BERTHELOT, A. LARGET-PIET, G. COLLIN:
Chromosome 22 en anneau (22 r).
Rev. franc. Gynéc. 69 (1974) 195-199.

305. LARSON, S.A., G.W. YEATMAN, V.M. RICCARDI:
Deletion of 11q: report of two cases and a review.
Birth Defects, Orig. Art. Ser. 1976 12/5 (125-130).

306. LAUDIEN, H.: Würzburg 1898 über Mikrocephalie.
Diss. Wzbg. 1898.

307. LAURENT, C., J.M. ROBERT:
Etude Génétique et Clinique D'une Famille de Sept Enfants Dans Laquelle Trois Sujets sont atteints de la "Maladie du Cri du Chat."
Ann. Genet. 1966, 9/3 (G 113-G 121).

308. LAXOVA, R., P.T. OHARA, J.A.D. TIMOTHY:
A further example of a lethal autosomal recessive condition in sibs.
J. Ment. Defic. Res. 16:139-43, Jun. 72.

309. LEIBER, B., O. HÖVELS:
Embryopathisches Hydantoin-Syndrom.
Mschr. Kinderheilk. 124, 634-637 (1976).

310. LEIBER, B., G. OLBRICH:
Die klinischen Syndrome.
München, Berlin, Wien 1973,
5. Aufl. Bd. 1 u. 2.

311. LEISTI, J., M. HALLMANN:
Focal dermal hypoplasia with marked asymmetry.
Birth Defects Orig. Art. Ser. 1977 13/3 D (282).

312. LEJEUNE, J., R. BERGER, J. LAFOURCADE, M.-O. RETHORE:
La Délétion Partielle Du Bras Long Du Chromosome 18. Individualisation D'Un Nouvel Etat Morbide.
Ann. Genet. Vol. 9, Nr. 1, 1966, S. 32-37.

313. LEJEUNE, J., J. LAFOURCADE, R. BERGER, J. CRUVEILLER, M.-O. RETHHORE, B. DUTRILLAUX, D. ABONYI, H. JEROME:
Le Phénotype (Dr)
Étude de Trois Cas de Chromosomes D en Anneau.
Ann. Genet. 1968, 11/2 (79-87).

314. LEJEUNE, J.L., J. LAFOURCADE, J. DE GROUCHY, et al:
Délétion Partielle du Bras Court du Chromosome 5, Individualisation d'un Nouvel Etat Morbide.
Semaine des Hospitaux, 25 : 1169, 1964.

315. LENZ, W.: Die Abhängigkeit der Mißbildungen vom Alter der Eltern. Kongressbericht Bd. 64, J.F. Bergmann, München 1958.

316. LENZ, W.: Medizinische Genetik: Thieme-Verlag, Stuttgart 1976.

317. LENZ, W.: Rezessiv-geschlechtsgebundene Mikrophthalmie mit multiplen Mißbildungen. Z. Kinderheilk. 77 (1955) 384-390.

318. LENZ, W., K. KNAPP: Die Thalidomid-Embryopathie. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 87 : 1232-42, 1962.

319. LEWIS, G.M., J. SPENCER- PEET, K.M. STEWART: Infantile Hypoglycemia due to inherited Deficiency of Glycogen Synthetase in Liver. Arch. of Diseases in Childh. 38 : 40-48, 1963.

320. LICHTENBERGER, M., J.-P. MORINEAUD: Un Cas De Délétion du Bras Court du Chromosome 5 au Vietnam (Syndrome du Cri du Chat). Sem. Hop. Paris 1967, 43/11 (742-755).

321. LOWRY, R.B., F.J. DILL: Ring 13 chromosome associated with microcephaly, congenital heart defect, intrauterine growth retardation, and abnormal skin pigmentation. Birth Defects Orig. Artic. Ser. 1977 13/3 B (216-221).

322. LOWRY, B., R. MACLEAN, D.M. MC LEAN, B. TISCHLER:
Cataracts, microcephaly, kyphosis, and limited joint movement in two siblings: A new syndrome.
J. Pediat. 79, 282-284, 1971.

323. LOWRY, R.B., B.J. WOOD:
Syndrome of epiphyseal dysplasia, short stature, microcephaly and nystagmus.
Klin. Genet. 8 (4) : 269-74, Oct.75.

324. LURIE, J.W., E.D. CHERSTVOY, G.J. LAZJUK, M.K. NEDZVED, S.S. USOEV:
Further evidence for the autosomal recessive inheritance of the COFS syndrome.
Clin. Genet. (Kbh.), 1976 10/6 (343-346).

325. LUX, G.A., D.W. SMITH:
Intrauterine growth deficiency syndromes: proportional reduction in skeletal and brain growth.
Defects. Orig. Art. Ser. 1977 13/3 D (282).

326. MACFARLANE, D.W.:
Intrauterine rubella, head size, and intellect.
Pediatrics 55(6) : 797-801, Jun. 75.

327. MACINTYRE, M.N., W.J. STAPLES, J. LA POLLA, J.M. HEMPEL:
The "Cat Cry" Syndrome.
Amer. J. Dis. Child. 108 :538-42, Nov. 64.

328. MADERNA, A., G. PARACCHI, G. CALDARINI:
Cytogenetic inoestigations in microcephaly.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 1967, 43/8 (421-424).

329. MAGENIS, R.E., S. ARMENDARES, F. HECHT, R.G. WELEBER.UND K. OVERTON:
Identification by flouresence of two G rings : (46 XY, 21 r) G deletion syndrome I and (46, XX, 22 r) G deletion syndrome II.
Ann. Génét. 15 (1972) 265-266.

330. MAGNELLI, N.C., E. THERMAN:
Partial 12 p deletion : a cause for a mental retardation, multiple congenital anormality syndrome.
J. Med. Genet. 1975 12/1 (105-108.

331. MAINARD, R., J.M. RIVAL, J. PIGNIER, Y. L'HENORET:
Le Syndrome de Sjögren et Larsson.
Pediatrie 1974 29/4 (379-389).

332. MAJEWSKI, F.: Über einige durch teratogene Noxen induzierte Fehlbildungen.
Mschr. Kinderheilk. 125 (1977) 609-620.

333. MAJEWSKI, F., J.R. BIERICH, R. MICHAELIS:
Diagnose: Alkoholembryopathie
Deutsches Ärzteblatt 1977 74/17 (1133-1136).

334. MAJEWSKI, F., J.R. BIERICH, H. LOFSER, R. MICHAELIS, B. LEIBER, F. BETTECKEN:
Zur Klinik und Pathogenese der Alkoholembryopathie. Bericht über 68 Fälle.
Münch. Med. Wochenschr., 118 (50).
1635-42/10 Dec. 76.

335. MAJEWSKI, F., MICHAELIS, R., K. MOOSMANN, J.R. BIERICH:
A rare type of low birthweight dwarfism: the Dubowitz syndrome.
Z. Kinderheilk. 1975 120/4 (283-292).

336. MAKI, Y., K. KUMAGAI:
Angiographic Features of Alobar Holoprosencephaly.
Neuroradiology 6 : 270-6, 1974.

337. MALAMUD, N.: Neuropathology of Phenylketonuria
J. Neuropath. Exp. Neurol.
25 : 254-68, Apr. 66.

338. MANGHLE, CALVIN, ALDEGHLE:
L' oligofrenia microcefalica.
Rio. Sperim. Freniatria, 87, 93, 1963.

339. MANKINEN, C.B., J.G. HOLT, J.W. SEARS:
Partial trisomy 15 in a young girl.
Clin. Genet. (Kbh.) 1976 10/1 (27-32).

340. MANN, J., J.H. RAFFERTY:
Cri du Chat Syndrome Combined with Partial C-Group Trisomy.
J.Med.Genet. 1972, 9/3 (289-292).

341. MANN, T.P., A. RUSSELL:
Study of a microcephalic midget of extreme type.
Proc. roy. Soc. Med. 52, 1024-1027 (1959).

342. MANZKE, H, F.R. GROSSE:
Inkomplettes und komplettes "fetales Alkoholsyndrom" bei drei Kindern einer Trinkerin.
Med. Welt 1975 26/15 (709-712).

343. MARIANI, R., D. UNAL, A. SPRIET, M. CARCASSONE, R. BERNARD:
Hypoglycémie du nonveau né avec microcephalie, macroglossie et mégalosplanchmie.
Arch. Franc. Pediat. 25 : 964, Oct. 68 (Fre).

344. MARTIN, H.P.: Microcephaly and mental retardation.
Amer. J. Dis. Child. 119 : 128-31, Feb. 70.

345. MARTIN, J.J., R. DEBERDT, M. PHILIPPART, K.J. VAN ACKER, C. HOOFT:
Peculiar Dysmorphic Syndrome with Orthochromatic Leucodystrophy. Discussion of its Relationship with Cockayne's Syndrome and Pelizaeus-Merzbacher's Disease.
Acta Neuropathol. (Berl.) 18 : 224-33, 1971.

346. MARTIN-SALLER:
Lehrbuch der Anthropologie,
Bd. 1
Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart
1957.

347. MARTSOLF, J.T., A.G.W. HUNTER, J.C. HAWORTH:
Probable autosomal recessive mental retardation associated with cataracts and short stature.
Birth Defects Orig. Art. Ser. 1977
13/ 3 C (242-243).

348. MATSUNAGA, E.:Selection in ABO Blood groups.
in: Symposia on twin research and population genetics in man, pag. 54. Suppl. Jap. Journal of Human Genetics, Vol. 2, 1957.

349. MATHEWS, J.: Bilateral absence of breasts.
N.Y.St.J. Med. 1974 74/1
(87-99).

350. MATSUDA, H.: Über das Bloom-Syndrom.
Praxis 1968, 57/44 (1523-1527).

351. MAYO, O., M.M. NELSON, H.R.A. TOWNSEND:
Three More'Happy Puppets'
Develop. Med. Child. Neurol. 1973
15/1 (63-69).

352. MC ARTHUR, R.G., J.H. EDWARDS:
De Lange syndrome:
Report of 20 Cases.
Canad. Med. Ass. J. 1967, 96/17
(1185-1198).

353. MC CANDLESS, A., S. WALKER:
D 13 ring chromosome syndrome.
Arch. Dis. Childh. 1976 51/6
(449-453).

354. MC CRACKEN, J.S., R.R. GORDON:
"Cri du Chat" Syndrome.
Lancet 2, 1965, S. 23-25.

355. MC KUSICK, V.A.:
Mendelian Inheritance in Man
Catalogs of autosomal dominant,
autosomal recessive and x-linked
phenotypes.
The Johns Hopkins Press, Baltimore and London, 3. Edition 1971.

356. MC KUSICK, V.A., M. MAHLOUDJI, M.H. ABOTT, R. LINDENBERG, D. KEPAS:
Seckel's Bird-Headed Dwarfism.
New Eng. J. Med., 277 : 279, 1967.

357. MC KUSICK, V.A., M. STAUFFER, D.L. KNOX, D.B. CLARK:
Chorioretinopathy with hereditary
microcephaly.
Arch. Ophthal. (Chicago) 75 : 597
- 600, May 66.

358. MC MURRAY, W.C., J.C. RATHBUN, F. MOHYUDDIN, S.J. KOEGLER:
Citrullinuria.
Pediatrics 32 (1963) 347-357.

359. MEGEVAND, A.: (Cerebral embryopathy in a case of generalized cytomegalic inclusion disease)
Ann. Pediat. (Basel) 201 :410-42, 1963 (Fr.)

360. MELNICK, J.C.:
Chondrodystrophia calcificans congenita. Chondrodysplasie epiphysialis punbtata, stippled epiphyses.
Amer. J. Dis. Child. 110 (1965) 218-225.

361. MENDES DA COSTA, S.:
Erythro- et Keratodermia variabilis in a mother and daughter.
Acta dermato-vener. 6 (1925), 255.

362. MENDES DA COSTA, D., J.W. VAN DER VALK:
Typus maculatus der bullösen hereditären Dystrophie.
Archiv für Dermatologie und Syphilis, 91, 1, 1908.

363. MENKES, J.M., M. ALTER, G.K. STEIGLEDER, D.R. WEAKLEY, J. HOSUNG:
A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, pecular hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration.
Pediatrics 29 (1962) 764-779.

364. METAXOTON, C., A. MAVRON:
Ring chromosome 9. 46, XY, r (9) in a male with ambiguous external genitalia.
Hum. Genet. 1977 37/3 (351-354).

365. METZ, F., L. BIER, R.A. PFEIFFER:
Partielle Trisomie des kurzen Armes eines Chromosoms Nr. 4 in der Folge einer Translokation t (4p - 22p+).
Humangenetik 1973, 18/3 (207-211).

366. MIGEON, B.R.: Short arm deletions in group E and chromosomal "deletion" syndromes.
J. Pediat. 1966, 69/3 (432-438).

367. MIGEON, B., W.J. YOUNG:
Reciprocal (D;E) Translocation: Euploid Transmission in three Generations.
Bull Johns Hopk. Hop. 1964, 115/5, (379-388).

368. MILLER, J.Q.: Lissencephaly in 2 Siblings
Neurology (Minneap.) 13 : 841 -50, Oct. 63.

369. MILLER, J.Q.: Microcephaly, mental retardation ans hypertelorism in chromosome deletion studies.
Neurology (Minneap). 23 : 1141-6, Nov. 73.

370. MILLER, R.W., J.F. FRAUMENI, M.D. MANNING:
Association of Wilm's Tumor with Aniridia, Hemihypertrophy and other Congenital Malformations.
New Engl. J. Med. 1964, 270/18 (922-927).

371. MILLER, R.C., R.M. GOODMAN, F. R. MILLER, L. NUSBAUM:
A New Variant of Klinefelter's Syndrome with Presumptive Deleted y Chromosome.
Ann. Intern. Med. 1967, 67/4 (825-831).

372. MILLER, R.W., J.J. MULVIHILL:
Small head size after atomic irradiation
Teratology 1976 14/3 (355-358).

373. MILLER, J.Q., R.F. SELDEN:
Arhinencephaly, encephalocele, and 13-15 Trisomy syndrome with normal chromosomes.
Neurology (Minneap.) 1967, 17/11 (1087-1091).

374. MINKOWSKI, M.:Sur les altérations de l'écorce cérébrale dans quelques cas de mikrocéphalie. Schweiz. Arch. Neur. 76, 110 (1955).

375. MIRHOSSEINI, S.A., L.B. HOUMES, D.S. WALTON:
Syndrome of pigmentary retinal degeneration cataract, microcephaly...
J. Med. Genet. 9 : 193-6,Jun. 72.

376. MIZUNO, T.: Air studies of microcephaly in childhood.
Develop. Med. Child. Neurol. 10 : 258, Apr. 68.

377. MONAKOW, C. VON:
Biologisches und Morphogenetisches über die Microcephalia vera.
Schweiz. arch. f. Neur.u. Psych. 1926, 18.3.

378. MOODY, E.: Maternal responsibility in microcephaly.
Arch. Pediat. 50 (1933), 658-661.

379. MOORE, C.M., R.H. HELLER, G.H. THOMAS:
Developmental abnormalities associated with a ring chromosome 6.
J.Med. Genet. 1973 10/3 (299-303).

380. MOSAVY, S.H.: Letter: Universal alopecia and microcephaly in 4 siblings.
Afr. Med. J. 49(6) : 172, 8. Feb. 75.

381. MOOSSY, J.: The Neuropathology of Cockayne's syndrome.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1967, 26/4 (654-660).

382. MORROW, G., III., L.A. BARNES, M.L. EFRON: Citrullinemia with defective ureaprudoction.
Pediatrics 40 (1967) 565-574.

383. MOSLER, W.: Zum Problem Mißbildung und Rhesusfaktor.
Zschr. f. Geburtsh. und Gynäk. 143. (1955) S. 61 - 71.

384. MUKHERJEE, A., S.V. BOLE, S.K. VARMA: Cerebral Palsy in Children
Indian Pediat. 38, 219, 1971.

385. MUKERJEE, D., W.J. BURDETTE: Multiple Congenital Anomalies Associated with a Ring 3 Chromosome and Translocated 3/X Chromosome.
Nature (Lond.) 1966, 212/5058 (153-155).

386. MULVIHILL, J.J., D.W. SMITH: Another disorder with prenatal shortness of stature and premature aging.
Birth Defects, Orig. Art. Ser. 1975 11/2 (368-371)

387. MURKEN, A.H., R.A. PFEIFFER:
Das Syndrom von Rubinstein und Taybi.
Pädiat. Pädol 1968 4/3 (259-269).

388. MURPHY, D.P., M.E. SHIRLOCK, E.A. DOLL:
Microcephaly following maternal pelvic irradiation for interruption of pregnancy.
Amer. J. Roentgen. 48 : 356, 1942.

389. NAKAO, T., S. CHIBA:
Cytomegalovirus and Microcephaly.
Pediatrics 46 : 483-4, Sep. 70.

390. NEIDHARDT, M.:Wilms-Tumor und Aniridie - ein genetisch fixiertes Syndrom ?
Klin. Pädiat. 184 (1972) 312-317.

391. NEU, R.L. T. KAJII, L.J. GARDNER et al:
A lethal syndrome of microcephaly with multiple congenital anomalies in three siblings.
Pediatrics 47 : 610-2, Mar. 71.

392. NEUHÄUSER, G.:Mißbildungen bei Trisomie des Chromosoms Nr. 8
Hippokrates 46 (1975) 90-91.

393. NEUHÄUSER, G.:Mißbildungen durch Alkohol.
Hippokrates 1974, 45/4 (496-497).

394. NEUHÄUSER, G., F. BACK:
X-Autosom-Translokation bei einem Kind mit multiplen Mißbildungen.
Humangenetik 1967, 3/4 (300-311).

395. NEUHÄUSER, G., G.M. ZURHEIN, E.G. KAVEGGIA, J.M. OPITZ:
Fatal CNS dysgenesis with severe microencephaly, mental retardation,

seizures and pancity of myelin, autosomal recessive trait? Eur. J. Pediat. 1977 124/3. (185-198).

396. NEVIN, N.C., SCALLY, B.G., THOMAS, P., D.C. KERNOHAN:
The Hallermann Streiff Syndrome. J. Ment.Def. Res. 1974 18/2 (145-151).

397. NEVO, S., A. BENDERLY, J. LEVY, M. KATZNELSON:
Smith-Lemli-Opitz-Syndrome in an Inbred Family.
Am. J. Dis. Child. 124 : 431-3, Sep. 72.

398. NIEBUHR, E., J. OTTOSEN:
Ring Chromosome D (13) Associated with Multiple Congenital Malformations.
Ann. Genet. 1973 16/3 (157-166).

399. NISS, R., E. PASSARGE:
Derivative Chromosomal Structures from a Ring Chromosome 4.
Humangenetik 1975 28/1 (9-23).

400. NISS, R., E. PASSARGE:
Ring-4 chromosome.
Birth Defects. Orig. Art. Ser. 1975 11/5 (335).

401. NIVELON-CHEVALLIER, A., J.L. NIVELON:
Familial form of holoprosencephaly.
J. Genet. Hum. 1975 23/3 (215-223).

402. NORMAN, M.G.: Hyaline (Colloid) Cytoplasmic Inclusions in Motoneurones in

Association with Familial Micrencephaly, Retardation and Seizures.
J. Neurol. Sci 23 : 63-70, Sep. 74.

403. NORMAN, R.M., H. TINGEY:
Syndrome of Micrencephaly, striocerebellar calcifications and leucodystrophy.
J. Neurol. Neurosc., Psychiat. 1966, 29/2 (157-163).

404. NORMAN, R.M., N. WOOD:
A congenital form of aumaurotic family idiocy.
J. Neurol. Psychiat. 4 (1941), 175.

405. NORWOOD, W.F.:
The Marinesco-Sjögren-Syndrome.
J. Pediatr. 65 : 431-37, 1964.

406. NYHAN, W.L., J.J. CHRISHOLM, R.O. EDWARDS:
Idiopathic hyperglycinuria. III. Report of a second case.
J. Pediat. 62, 540. (1963).

407. OAKLEY, J.R., P. ELSE, P. ASPLIN, L.S. TAITZ:
Balanced translocation, impaired sperm motility, and offspring anomaly.
Arch. Dis. Childh. 1976 51/8 (638-640).

408. OBAL, A.: Syndrome mit Augenbeteiligung.
in
Der Augenarzt Bd. VII. Hrsg. K. Velhagen. Edition Leipzig 1966.

409. O'CONNELL, E.J., R.H. FELDT, G.B. STICKLER:
Head circumference, mental retardation, and growth failure.
Pediatrics 1965, 36/1 (62-65).

410. OKA, E., et al:
Paine's Syndrome in Two Siblings.
Develop.Med. Child. Neurol.
10 : 259, Apr. 68.

411. OLINICI, C.D., J. BUTNARIU, A. POPESCU, M. GIURGINMAN:
Mosaic 45 XY, 21/46 XY in a child with G-deletion Syndrome I
Inst. Oncol., Cluj Napoca, Ron
1977. 20/2 (115-117).

412. OLIVER, J.E.: Microcephaly following baby battering and shaking.
Br. Med. J. 2 (5965) : 262-4,
3. May 75.

413. O'NEILL, E.M.:Minimal rates of head growth in the first four months of life.
Dept. of Paed., City Gen. Hosp. Sheffield.
Arch. Dis. Childh. 1962, 37/194 (363-365).

414. OPITZ, J.M., R.A. PFEIFFER, J.P.R. HERMANN, T. KUSHNICK:
Studies of Malformation Syndromes of Man. XX IV B: The Dubowitz Syndrome. Further Obervations.
Z. Kinderheilk. 1973 116/1 (1-12).

415. OPITZ, J.M., J.J. HOWE:
The Meckel Syndrome (Dysencephalia Splanchnocystica, the Gruber Syndrome).
Birth Defects: Orig. Art. Ser. Vol. V No. 2, 1969.

416. OPITZ, J.M., H. ZELLWEGER, W.R. SHANNON, L.J. PTACEK:
The RSH syndrome
Birth Defects, Orig. Art. Ser. 1969 5/2 (II) (43-52).

417. ORYE, E., H. VERHAAREN, H. VAN EGMOND, A. DEVLOO-BLANCQUAERT:
A new case of the trisomy 9 p syndrome (Report of a patient with unusual chromosome findings (46, XX/47 XY,+ (9 p)) and peculiar congenital heart defect.)
Clin. Genet. (Kbh.) 1975 7/2 (134-143).

418. PACHALY, L., R. SCHÜRMANN:
Grippe und Mißbildungen.
Beitr. path. Anat. 121, 1959, S. 309.

419. PAINE, R.S.: Evaluation of familial biochemically determined mental retardation in children, with special reference to aminoaciduria.
N. Eng. J. Med. 262 : 658-65, 1960.

420. PALMER, G.G., N. FAREED, A.D. MERRITT:
Ring Chromosome 18 in a Patient with Multiple Anomalies.
J. Med. Genet. 1967, 4/2 (117-123).

421. PALMER, R.H., E.M. QUELLETTE, L. WARNER, S.R. LEICHTMAN:
Congenital malformations in offspring of a chronic alcoholic mother.
Pediatrics 53, 490-494 (1974).

422. PARIS Conference on Standardization in Human Cytogenetics 1971.
Cytogenetics 11 : 317-362, 1972.

423. PARR, J., T.M. TEREE, J. LARNER:
Symptomatic Hypoglycemia, visceral Fatty Metamorphosis, and Aglycogenesis in an Infant Lacking Glycogen Synthetase and Phosphorylase.
Pediatrics 35 : 770-777, 1965.

424. PARHON, C.J.L., L. BALLIF, N. LAVRENCO:
Mikrozephalie familiale; Acromicrie et Syndrome adipeux-genital.
Rev. franc. d' endocrinol. 7 (1929) 307.

425. PARTINGTON, M.W., B.K.E. HENNEN:
The Lesch-Nyhan Syndrom: Self Destructive Biting, Mental Retardation, Neurological Disorder and Hyperuricemia.
Develop. Med. Child.Neurol.
9 : 563-572, 1967.

426. PASSARGE, E.: Spontaneous chromosomal instability.
Humangenetik 16, 151-157 (1972).

427. PAUL, F.M.: A survey of microcephaly in Singapure Children.
J. Singapore Paediatr. Soc. 17 (1) : 10-9, Apr. 75.

428. PAWLOWITZKI, J.H., A. CENANI, H.J. FRISCHBIER: Autosomal monosomy (45, XX, C-) in a human embryo with total amelia and further malformations.
Clin. Genet. 1973 4/3 (193-202).

429. PELC, S., J. LEVY, G. POINT: "Happy puppet" syndrom or 'syndrome du pantin hilare'.
Helv. Paediat. Acta 1976 31/2. (183-188).

430. PELLER, P., C. GOETZ: Zerebralschäden und Zytomegalievirusinfektion.
Dtsch. Med. Wochenschr. 103 (6) 265-7/ 10. Feb. 78.

431. PENA, S.D.J., M. RAY, P.J. MC ALPINE, C. DUCASSE, J. BRIGGS, J.L. HAMERTON: Tertiary trisomy 14 : is there a syndrome ?
Birth Defects Orig. Art. Ser. 1976, 12,5 (113-118).

432. PENA, S.D.J., M.H.H. SHOHEIR: Autosomal recessive cerebro oculo facio skeletal (COFS) syndrome.
Clin. Genet. (Kbh.) 1974 5/- (285-293).

433. PENROSE, L.S.:
Mikrocephaly. Folia Hereditaria et Patrologica V, 79 (1956).

434. PENROSE, L.S.:
Similarity of blood antigens in mother and mongol child.
J. of Mental Defic. Res., 1957, pag. 107.

435. PENROSE, L.S.: The biology of mental defect.
Sidgwick and Jackson Limited, London 1954.

436. PENROSE, L.S.: XV: La part réelle de l' hérédité dans les oligophrénies.
in R. Turpin: La Progénèse. Masson et Cie, Paris, 1955.

437. PETRI, H.: Körperliche Mißbildungen und Syndromerkrankungen bei angeborenem Glaukom.
Monatszeitschrift für Kinderheilk. 166, 114/5, (327-330).

438. PFEIFFER, R.A.:
Deletion der kurzen Arme des Chromosoms Nr. 18.
Humangenetik 1966, 2/2 (178-185).

439. PFEIFFER, R.A.:
Neue Dokumentation zur Abgrenzung eines Syndroms der Deletion des kurzen Armes eines Chromosoms Nr. 4.
Z. Kinderheilk. 1968, 102/1 (49-61).

440. PFEIFFER, R.A., M.G., LENARD:
Ringchromosom 8 (46, XY 8 r) bei einem debilen Jungen.
Klin. Pädiat. 185 (1973) 187-191.

441. PFEIFFER, R.A., K.M. MÜLLER:
[Microcephalic dwarfism associated with multiple dysplasia and early diabetes mellitus.]
J. Genet. Hum. 22 (4) : 323-8, Dec. 74.

442. PFEIFFER, J., R.A. PFEIFFER:
Hypoplasia ponto - neocerebellaris
J. Neurol. 215 (4) : 241-51, 20. Jul. 77.

443. PINSKY, L., A.M. DI GEORGE:
A familiar syndrome of facial and skeletal anomalies associated with genital abnormity in the male and normals genitals in the female: another cause of male pseudohermaphroditism.
J. Pediat. 66 : 1049-54, Jun. 65.

444. PINSKY, L., A.M. DI GEORGE, R.D. HARLEY, H.W. BAIRD:
Microphthalmos, corneal opacity, mental retardation and spastic cerebral palsy. An oculocerebral syndrome.
J. Pediatr. 67 : 387-98, 1965.

445. PLOTKIN, S.A., W. COCHRAN, J.M. LINDQUIST, G.G. COCHRAN, D.B. SCHAFFER, H.G. SCHEIE, T. FURUKAWA:
Congenital Rubella Syndrome in Late Infancy.
Jama 200 : 435-41, 8. May 67.

446. PLUMMER, G.: Anomalies Occurring in Children Exposed in Utero to the Atomic Bomb in Hiroshima.
Pediatrics 10, 687-693, 1952.

447. POLLITT, R.J., F.A. JENNER, M. DAVIES:
Sibs with mental and physical retardation and trichorrhexis nodosa with abnormal amino acid composition of the hair.
Arch. Dis. Child. 43 : 211-16; 1968.

448. PREUS, M., F.C. FRASER:
The cerebro oculo facio skeletal syndrome.
Clin. Genet. (Kbh.)
1974 5/4 (294-297).

449. PROCOPIS, P.G., B. TURNER:
Mental retardation, abnormal fingers, and skeletal anomalies: Coffin's syndrome.
Am. J. Dis. Child. 124 (1972) 258-261.

450. QAZI, Q.H., T.E. REED:
A problem in diagnosis of primary versus secondary microcephaly.
Clin. Genet. 4 : 46-52, 1973.

451. QAZI, QU.H., T.E. REED:
A possible major contribution to mental retardation in the general population by the gene for microcephaly.
Clin. Genet. (Kbh.) 1975 7/2 (85-90).

452. RABE, A., R.K. HADDAD:
Methylazooxymethanol-induced micrencephaly in rats. Behavioural studies.
Federation proceedings, 1972, 31, 1536-39.

453. RAMAKUMAR, L., B.G. GOYAL:
An anusual form of gigantism.
Indian J. Pediat. 1966, 33/222 (205-207).

454. RAOUL, O., M.-O. RETHORE, B. DUTRILLAUX, L. MICHON, J. LEJEUNE:
Trisomie 14 q. Partielle. I-Trisomie 14 q. Partielle par Translocation. Maternelle t(10, 14) (p 15.2, q 22).
Ann. Genet. 1975 18/1 (35-39).

455. RATH, F.: Angeborene Cytomegalie; ein Kind im Stadium des inaktiven Schadens mit Mikrozephalie ohne intracerebrale Verkalkungen geboren.
Msch. Kinderheilk. 113 : 565-7, Sep. 65

456. REED, W., S.B. MAY, W.R. NICKEL:
Xeroderma Pigmentosum With Neurological Complications.
Arch. Derm. 1965, 91/3 (224-226).

457. REGAN, J.D., R.B. SETLOW, M.M. KABACK, R.R. HOWELL, E. KLEIN, G. BURGESS:
Xeroderma Pigmentosum : a rapid sensitive method for prenatal diagnosis. Science 174 : 147-50, 1971.

458. REINWEIN, H., L.Z. GORMAN, U. WOLF:
Defizienz am langen Arm eines Chromosoms Nr. 18 (46, XX, 18q-).
Z. Kinderheilk. 101 : 152-64, 1967.

459. REINWEIN, H., U. WOLF:
'Cri du Chat' With 5/D Translocation
Lancet 1965, 2/ 7416 (797).

460. REISMAN, L.E., S. KASAHARA, C.Y. CHUNG, A. DARNELE, B. HALL:
Anti-mongolism. studies in an infant with a partial monosomy of the 21 chromosome.
Lancet 1 : 394, 1966.

461. REISMAN, L.E., A. MATHENY:
Corticosteroids in Pregnancy.
Lancet 1 : 592-3, 16. Mar. 68.

462. REMINGTON, J.S.:
Toxoplasmosis: Recent Developments
Ann. Rev. Med. 21 : 201, 1970.

463. RENPENNING, H., J.W. GERRARD, W.A. ZALESKI, T. TABATA:
Familial Sex-Linked Mental Retardation.
Can. Med. Ass. J. 1962, 87, 954.

-64. BENCARI, A.M.:
Screening for inborn errors of metabolism associated with mental deficiency or neurologic disorders or both.
New Engl. J. of Med. 27- : 38-, 1966.

-65. BERTHORÉ, M.C., S. DUTRILLAUX, G. GIOVANNELLI, A. PORABOSCO, B. DALLAPICCOLA, J. LEJEUNE:
La Trisomie + p.
Ann. Genet. 1967 10/2 (125-128).

-66. BERTHORÉ, M.C., H. HOEEN, H.D. ROTH, J. COUTURIER, S. DUTRILLAUX, J. LEJEUNE:
Analyse de la trisomie 9 p par dénaturation ménagée.
Humangenetik 1973 18/2 (129-138).

-67. BLOCH, M., S. VENTIMIGLIA, B. DALLAPICCOLA, F. FRANCESCHINI, G PREDO:
"Cri du Chat" Syndrome
Lancet 1 : 1278-9, 12 Jun. 65.

-68. BLUMENBACHER, J., P. DONDURI:
Erkennbar der Fetus bei Grippe in Gravidität?
Biol. Neonat. 5, 1963, S. 120.

-69. ROBERT, J.-M., S. HUGON, C. LAURENT, M. BERTHEROT, LEVIN-BATAUT:
La Maladie du cri du Chat.
A propos d'une chatrie avec trois observations et un syndrome néoplasique.
Lyon Méd. 1966, 216 46 (737-752).

470. ROBERTS, J.B.:
A child with double cleft of lip and palate, protrusion of the intermaxillary portion of the upper jaw and imperfect development of the bones of four extremities.
Ann. Surg. 70 : 252, 1919.

471. ROBINSON, C.D., L.W. PERRY, A. BARLEE, G.W.MELLA:
Smith-Lemli-Opitz Syndrome with Cardio-Vascular Abnormality.
Pediatrics 47 : 844-7, May 71.

472. ROBOZ, P.: Microcephaly.
Aust. J. Ment. Retard. 1973 2/6 (173-179).

473. RON, M.A., J. PEARCE:
Marinesco Sjögren Garland Syndrome with Unusual Features.
J. Neurol. Sci (Amst.) 1971 13/2 (175-179).

474. ROSENDAHL, T.:Thalidomide and aplasia-hypoplasia of the otic labyrinth.
Lancet, 1 : 724-25, 1963.

475. ROSNER, F., F.S. STEINBERG, H.A. SPRIGGS:
Dermatogylphic patterns in patients with selected neurological disorders.
Amer. J. Med. Sci. 1967, 254/5 (695-708).

476. ROSSO, P., M. WINICK:
Intrauterine growth Retardation. A new systematic approach based on the clinical and biochemical characteristics of this condition.
J. Perinat. Med. 2 (1974) 147-160.

477. ROSTAFINSKI, M.J.:
Maternal age, birth rank and prenatal encephalopathies.
Virginia.med.Mth. 1965, 92/2 (71-75).

478. ROTT, H.-D., G. SCHWANITZ, M. MEYER- ROBISCH, G. NEUHÄUSER, G. ALEXANDROW, D. DERBACHER, H. LUDWIG, G. KOCH:
Mißbildungssyndrome durch autosomale Trisomien. Pätau-Syndrom und Edwards-Syndrom.
Allgemeinmedizin. Der Landarzt 46 (1970) 1680-1693.

479. ROWLATT, U.: Cockayne's Syndrome. Report of a Case with Necropsy Findings.
Acta Neuropath. (Berlin) 14 : 52-61, 9. Sep. 69.

480. RUBINSTEIN, J.H.:
The Broad Thumbs Syndrom-Progress Report 1968.
Birth Defects: Orig. Art. Ser. Vol. V, No. 2, 1969.

481. RUTTNER, F.: Beitrag zum Erbbild der Mikrocephalie, Erbarzt 1944, 93.

482. RÜBSAAMEN, H.:Mißbildungen durch Sauerstoffmangel im Experiment und in der menschlichen Pathologie.
Naturwiss. 2 (1955) 319-325.

483. RUSSELL, A., B. LEVIN, V.G. OBERHOLZER, L. SINCLAIR:
Hyperammonaemia: a new instance of an inborn enzymatic defect of the biosynthesis of urea.
Lancet 1962/ II, 699.

484. SACHSENHAUSER, G.:
Mikrocephalie bei Zwillingen. Eine literarische Übersicht.
Diss. med. 1971, Erlangen.

485. SALINAS, C.F., R.J. JORGENSON, S.H. SCHUMAN et al:
A possible new premature aging syndrome.
Birth Defects Orig. Art. Ser. 1977 13/ 3 B (251-252).

486. SANTAVUORI, P., M. HALTIA, J. RAPOLA, A.K. RAITTA:
Infantile type of so-called neuronal ceroid-lipofuscinosis.
Acta Genetica Med. (Bologna) 1974 Vol. 23 (197-200).

487. SANTOS RAMOS, R., J.H. DUENHOELTER:
Diagnosis of Congenital Fetal Abnormalities by Sonography.
Obstet. Gynec. (N.Y.) 1975 45/3 (279-283).

488. SARROUY, CH., R. SABATINI, M. GUENOUN, G. GUENOUN:
La microcéphalie. A propos d'un cas observé chez un nourrisson de cinq mois.
Pédiatrie 1957, 12, 5.

489. SAUERBREI, H.U.:
Fetale Mikrocephalie durch Unterdruckbehandlung einer Graviden in der Klimakammer. Kinderärztl. Praxis, 25, 490 (1957).

490. SAULE, H.: Fetales Alkohol-Syndrom.
Klin. Pädiat. 1974 186/5 (452-455).

491. SCHACHTER, M.:
Débilité mentale microcéphalique par embryopathie radiogénétique.
Praxis 1966, 55/44 (1255-1258).

492. SCHALTENBRAND, G.:
Encephalitis periaxialis diffusa (Schilder). A case report with clinical and anatomical studies.
Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 18 (1927), 944.

493. SCHEIBENREITER, S.:
Kinder einer phenylketonurischen Frau. Pränatale Phenylalanin-Vergiftung.
Mschr. Kinderheilk. 1972, 120, 189.

494. SCHIMKE, R.N.:
F-2- The Pierre Robin Syndrom in Sibs.
Birth Defects: Orig. Art. Ser., Vol. V, No. 2; Feb. 1969, S. 222-233.

495. SCHLEGEL, R.J., M.J. ASPILLAGA, R. NEU, L.J. GARDNER:
Studies on a boy with XXYY chromosome constitution.
Pediatrics 1965, 36/1 (113-119).

496. SCHMICKEL, R.D., E.H.Y. CHU, J.E. TROSKO, O.C. CHANG:
Cockayne Syndrome: a cellular sensivity to ultraviolett light.
Pediatrics 1977, 60/2 (135-139).

497. SCHMIDT, B., W. JAEGER, H. NEUBAUER:
Ein Mikrozephalie-Syndrom mit atypischer tapetoretinaler Degeneration bei 3 Geschwistern.
Klin. Monatsbl. Augenheilk., 150 : 188-96, 1967.

498. SCHMITT, B., C.H. KEMPE:
The battered child syndrome.
in P.J. Vinken, G.W. Bruyn.
Handbook of Clinical Neurology
Vol. 23. North Holland Publishing Company. Amsterdam. Oxford.
American Elsevier Publishing Co. Inc. New York 1975, S. 603 ff.

499. SCHOENENBERG, H.:
Seckel-Syndrome.
Klin. Pädiat. 1976 188/5 (449-454).

500. SCHOLL, M.L.L., W.E. WHELLER, L.H. SNYDER:
Rh. Antibodies in mothers of feebleminded children.
J. of Heredity XXX V III, 253 (1947).

501. SCHURMANS, P., J. HARIGA:
Dysostose crâniofaciale familiale et malformations nerveuses associées.
Acta neurol. belg. 1963, 63/9 (794-820).

502. SCHUSSHEIM, A., S. JA CHOI, M. SILVERBERG:
Exocrine pancreatic insufficiency with congenital anomalies.
J. Pediat. 1976 89/5 (782-784).

503. SCHWANITZ, G., U. SCHAMBERGER, H.-D. ROTT, V. WIECZOREK:
Partial Trisomy 9 in the Case of Familial Translocation 8/9 mat.
Ann. Genet. 1974 17/3 (163-166).

504. SCHWECKENDIEK, W., U. HILLIG, E. KRUSE, G. RODECK, G.G. WENDT:
HMC Syndrome in Identical Twins.
Hum. Genet. 33, 315-318 (1976).

505. SCHWINGSHACKL, A., E. GANNER:
Partielle B Trisomie bei Cri du chat syndrom.
Pädiat. Padol. 8 (1973) 362-371.

506. SCOTT-EMUAKPOR, A.B., J. HEFFELFINGER, J.V. HIGGINS:
A syndrome of microcephaly and cataracts in four siblings.
A new genetic syndrome?
Am. J.Dis.Child. 131 (2) : 167-9, Feb. 77.

507. SECKEL, H.P.G.:
Bird-Heades Dwarfs
Studies in Developmental Anthropology Including Human Proportions.
Karger Basel, New York 1960.

508. SEEMANOVA, E., J. LESNY, J. HYANEK, K. BRACHFELD, M. RÖSSLER, M. PROSKOVA:
X-chromosomal recessive microcephaly with epilepsy, spastic tetraplegia and absent abdominal reflexes. New variety of "Pain syndrome"?
Humangenetik 20 (1973) 113-117.

509. SELLS, C.J.: Microcephaly in a normal school population.
Pediatrics 59 (2) : 262-5, Feb. 77.

510. SEMM, K.: Fermente, Hormone, Vitamine in der Geburtshilfe.
In H. Schwalm, G. Döderlein: Klinik der Frauenheilk. und Geburtshilfe, Bd. 4, p. 257, Verlag Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1964.

511. SERGOVICH, F., C. UILENBERG, J. POZSONYI:
The 49, XXXXX chromosome constitution; similarities to the 49, XXXXY condition.
J. Pediatr., 78 : 285-90, 1971.

512. SEVER, J.L., P.L. TERASAKI:
Feto-Maternal Incompatability-cytotoxic antibodies against HL-A Tissue Antigens.
in: Hafez. ES. ed.
The Mammalian.Fetus: Comparative Biology and Methodology.
Springfield, Thomas, 1975 pp. 189-96.

513. SHAPIRO, L.R., P.A. DUNCAN, P.B. FARNSWORTH, M. LEFKOWITZ:
Congenital microcephaly, hiatus hernia and nephrotic syndrome: an autosomal recessive syndrome.
Birth Defects 12(5): 275-8, 1976.

514. SHAUL, W.L., H. EMERY, J.G. HALL:
Chondrodysplasia punctata and maternal warfarin use during pregnancy.
Amer. J. Dis. Child. 1975, 129/1 360.

515. SHIH, L., L.Y.F. HSU, E. SUJANSKY, T. KUSHNICK:
Trisomy 18 mosaicism in two siblings.
Clin. Genet. (Kbh.) 1974 5/5
(420-427).

516. SHOKEIR, M.H.K., M. RAY, J.L. HAMERTON, F. BANDER, H. O'BRIEN:
Deletion of the short arm of chromosome No. 10.
J. Med. Genet. 1975 12/1
(99-103).

517. SIMPSON, J.L., R. DISCHE, G. MORILLO-CUCCI, C.E. CONNOLLY:
Triploidy (69, XXY) in liveborn infant.
Ann. Genet. 1972 15/2 (103-106).

518. SINClair, L., M.H. WINTERBORN, J. BROWN:
Smith-Lemli-Opitz Syndrome.
Proc. Roy. Soc. Med. 1969 62/9
(907-908).

519. SINGH, S., A.K. KAR, A.K. SANYAL:
Prenatal retardation of brain growth of chick embryos following cyclophosphamide administration.
Neurol. India 21 : 104-12, Sep. 73.

520. SLATER, E., V. COWIE:
The Genetics of Mental disorders.
London Oxford University Press
New York-Toronto 1971.
S. 287-290.

521. SMITH, G.F., J.M. BERG, B.D. MC OREARY:
De Lange Syndrom.
Birth Defects: Orig. Art. Ser.,
Vol. V, No. 2; 1969.

522. SMITH, D.W., L. LEMLI, J.M. OPITZ:
A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies.
J. Pediat. 1964, 64/2 (210-217).

523. SMITH, G.F., S. SACHDEVA, N. JANAKIRAMAN, S.N. SINHA:
Chromosomal abnormality associated with congenital macroglossia and other abnormalities.
J. Med. Genet. 1974 11/4 (406-410).

524. SMITH, J.L., F.R. STOWE:
The Pierre Robin Syndrom
Pediatrics 27 : 128-33, 1961.

525. SOLITARE, G.B.:
The Cri du Chat Syndrome: Neuropathologic Observations.
J. Ment. Defic. 1967, 11/4 (267-277).

526. SOUTH, M.A., W.A.F. TOMPKIN, C.R. MORRIS, W.E. RAWLIS:
Congenital malformation of the central nervous system associated with genital type (type 2) herpesvirus.
J. Pediat. 75 : 13-8, Jul. 69.

527. SPATZ, M., G.L. LAQUEUR:
Transplacental chemical induction of microencephaly in two strains of rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 129 : 705-10, Dez. 68.

528. SPIRO, A.J., M.H. FOGELSON, A.C. GOLOBERG:
Microcephaly and mental subnormality in chronic progressive spinal muscular atrophy and childhord.
Develop. Med. Child. Neurol. 1967 9/5, (594-601).

529. SPITZER, R.: Obervations on congenital dentofacial disorders in Mongolism and microcephaly.
Oral.Surg. 24 : 325-32, Sep. 67.

530. STAMM, H.: Schwangerschaft.in: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen
Hrsg: H.P. Kuemmerle und N. Goossens.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1973.

531. STANBURY, J.B., J.B. WYNGAARDEN, D.S. FREDRICKSON:
The Metabolic Basis of inherited disease.
Mc Graw-Hill Book Company 1978.

532. STEELE, R.W., J.W. BASS:
Hallermann-Streiff-Syndrome.
Clinical and Prognostic Consideration.
Amer. J.Dis. Childh. 120, 462. (1970).

533. STEELE, M.W., A.L. CHORAZY:
Letter: Renpenning's syndrome
Lancet 1 : 752-3, 20. Apr. 74.

534. STERNBERG, J.:Radiation and pregnancy.
Canad. Med. Ass. J. 1973, 109/1 (51-57).

535. STERNBERG, J.:
Radiation risk in pregnancy.
Clin. Obstet. Gynec. 1973
16/1 (235-278).

536. STEVENSON, R.:
Microcephaly and mental retardation in offspring of a mother with phenylketonuria.
Birth defects 7(1) : 244-5, Feb. 71.

537. STEVENSON, R.E., C.C. HUNTLEY:
Congenital Malformations in Offspring of Phenylketonuric Mothers.
Pediatrics 1967, 4o/1 (33-45).

538. STIMMLER,L., N. JENSEN, P. TOSELAND:
Alaninuria, associated with Microcephaly, dwarfism, enamel hypoplasia, and diabetes mellitus in two sisters.
Arch. Dis. Child. 45 : 682-5, Oct. 70.

539. STOLL, C., J.-M. LEVY, A. GARDEA:
Trisomy 9 p in a girl whose mother has a Translocation t (9; 20) (q 12; p 13).
Humangenetik 27, 269-274 (1975).

540. STRONG, W.B.: Familial syndrom of right - sided aortic arch, mental deficiency and facial dysmorphism.
J. Pediatr. 73 : 882-88, 1968.

541. ŠUBRT, J., B. BLEHOVA, E. SEDLACKOVA:
Mewing cry in a child with the partial deletion of the short arm of chromosome 4.
Humangenetik, 8 : 242-48, 1969.

542. ŠUBRT, J., J. POKORNÝ:
Familial occurrance of 18q.
Humangenetik 1970 10/2 (181-187).

543. SUMI, S.M.: Brain malformation in the trisomy 18 syndrome.
Brain 1970 93/4 (821-830).

544. SUZUKI, K.: Giant mitochondria and abnormal "lipid" in a microcephalic infant.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 27 : 143-4, Jan. 68.

545. SYLVESTER, P.E.:
Cerebral atrophy in microcephalic cousins.
Arch. Dis. Childh. 34, 325 (1959)

546. SZÉNÁSY, J.: Über den Zusammenhang zwischen dem pathologischen Kopfwachstum und dem Gewicht von Säuglingen.
Acta paediat. Acad. Sci. hung. 9, 133 (1968).

547. TAN, K.L.: Median cleft lip with holoprosencephaly.
Anst. Paediat. J. 1973 9/1 (31-34).

548. TANAKA, T., Y. YAMAMOTO, J. MATSUI, Y. KUROKI:
Clinical features and chromosomal less in the 4 p - syndrome.
Congen. Anom. (Tokyo) 1977, 17/2 (169-175).

549. TANFERNA, M., R. MONTI:
Considerazioni chliniche su un caso di toxoplasmosi connatale (agenesia oculare).
Minerva Ginec 20 : 41-5, 15. Jan. 68.

550. TAY, C.H., K. RAJAGOPALAN, E. MC EROY-BOWE; E.P.C. TOCK, I.L. DA COSTA:
A recessive disorder with growth and mental retardation, peculiar facies, abnormal pigmentation, hepatic cirrhosis and amonoaciduria.
Acta Paediat. Scand (Uppsala) 1974 63/5 (777-782).

551. TAYBI, H., D. LINDNER:
Congenital familial dwarfism with cephaloskeletal dysplasia.
Radiology 89 : 275-81, 1967.

552. TAYLOR, A.J.: Patau's, Edwards' and Cri du Chat Syndromes: A Tabulated Summery of Current Findings.
Develop. Med. Child, Neurol. 1967, 9/1 (78-86).

553. TEMTAMY, S.A.:Carpenter's Syndrome: acrocephalopolysyndactyly. An autosomal recessive syndrome.
J. Pediatr. 69 : 111-20, 1966.

554. TEPLITZ, R.L., D. MILLER, K.M. HANSSON, T.S. RUNDALL:
A human ring D chromosome associated with multiple congenital abnormalities.
J. Pediat. 70 : 936-41, Jun. 67.

555. THALHAMMER, O.:
Entzündliche Ursachen kindlicher Hirnschäden. Wien med. Wschr. 110 (1960), 1023.

556. THEILE, U.: Sjögren-Larsson-Syndrome. Oligophrenie-Ichthyosis-Di/Tetraplegia. Humangenetik 22, 91-118 (1974).

557. THOMAS, P.S., N.C. NEVIN: Congenital familial dwarfism with cephaloskeletal dysplasia (Taybi Linder syndrome) Am. Radiol. 1976 19/1 (187-192)

558. THUREL, R., J.E. GRUNER: La microcephalie de type Von Monakow. Rev. neurol. 102 : 98-99, 1960.

559. THUREL, R., J. VESLOT, J. PEDRONO: Microcephalie du type Monakow. Sem. Hôp. Paris, 1961, 37, 440.

560. TOLKSDORF, M., U. GOLL, H.-R. WIEDEMANN, R.A. PFEIFFER: Die Symptomatik von Ringchromosomen der D-Gruppe (zwei neue Beobachtungen des Typs 13 r.) Arch. Kinderheilk. (1970), 181, 282.

561. TOLKSDORF, M., H.-R. WIEDEMANN, U. GOLL: Ring D_1 Chromosome and Multiple Malformations. Lancet, Nov. 8, 1968, S. 1009.

562. TÖNDURY, A.: Die Gefährdung des menschlichen Keimlings in den ersten Wochen der Schwangerschaft. Wien. klin. Wschr. 75, 869 (1963).

563. TONI, E., L. MASSIMO, M.G. VIANELLO, F. DAGNA'DE-BRICARELLI:
Un Caso di Sindrome Clinica da Trisomia 18 con Corredo cromosomico a Mosaico.
Acta. Genet. Med. (Roma) 1966, 15/4, (397-403).

564. TÖNDURY, G.: Zur Kenntnis der Embryopathien. Die Wirkung des Erregers der Rubeolen und anderer Viren auf den menschl. Keimling.
Ciba-Symposium Bd. 2,5,138 (1954).

565. TORO- SOLA, M.A., M.L. KISTENMACHER, H.H. PUNNETT, A.H. DI GEORGE:
Focal dermal hypoplasia syndrome in a male.
Clin. genetics 1975 : 7 : 325-327.

566. TREDGOLD, R.F., K. SODDY:
Textbook of mental retardation. M. Edition. Bailliere, Tindal and Cox. London 1970.

567. TRIMBLE, B.K., P.A. BAIRD:
Congenital Anomalies of the Central Nervous System. Indicence in British Columbia, 1952-1972.
Teratology, 17 (1); 43-9 /Feb. 78.

568. TROUCHE, A.M., J.M. GIGONNET, C. DORCHE, et al:
Les Enfants Nés de Mere Phényl-cétonurique.
Pediatrie 1974 29/1 (33-50).

569. TROUP, G.M.: II. Growth and development.
Hum. Pathol. 2: 493-9, Dec. 71.

570. TURLEAU, C., M. ROUBIN, F. CHAVIN-COLIN, M. SATGE, J. DE GROUCHY:
Délétion intercalaire de novo del (1) (q 24 q 32.1) chez une enfant malformée.
Ann. Genet. 1974 17/4 (291-294).

571. TURNER, G., B. TURNER, E. COLLINS:
X-linked Mental Retardation Without Physical Abnormality: Renpenning's Syndrome.
Devl. Med. Child. Neurol. 1971, 13, 71.

572. TURPIN, R., J. LAFOURCADE, J. CRUVEILLER, et al:
Dysgénésie gonado-somatique XXXXY. Observation néo-natale.
Soc. Med. Hop. Paris 113 :916-29, 15. Jun.- 6.Jul. 62.

573. TZE, J., M. LEE:
Adverse effects of maternal alcohol consumption on pregnancy and foetal growth in rats.
Nature (Lond.) 1975 257/5526 (479-480).

574. UPJOHN, C.: Familial dwarfism associated with microcephaly, mental retardation and anemia.
Proc. roy. Soc. Med. 48, 334-335 (1955).

575. VAN GERMUND, J.J., C.W. THESINGH, G.F.P. HEREMANS:
Peripheral subresponsivenèss to human growth hormone in the syndrome of familial prenatal nanocephalic dwarfism with high to normal

levels of serum immuno-reactive growth hormone.
Maandschr. Kindergeneesk. 1973, 40/12 (369-381).

576. VERGER, P., J.-M. GUILLARD, J. MALARRIVÉ: Microcéphalie familiale: trois cas dans une même fratrie.
J. Méd. Bord. 1967, 144, 1553-5.

577. VERMA, I.C.: Cornelia de Lange Syndrome. Report of a Case.
Indian J. Pediat. 1970, 37, (152-154).

578. VISAKORPI, J.K.: Citrullinuria.
Lancet 1962/I 1357.

579. VISCARDI, A.C.: A syndrome secondary to an aberration of chromosome 5, group B.
J. Amer. Osteopath. Ass. 1968 67/11 (1297-1301).

580. VISCHER, D.: Typus Degenerativus Amstelodamensis (Cornelia de Lange-Syndrome)
Helv. Paediat. Acta 1965, 20/5, (433-445).

581. VISESKUL, O., J.M. OPITZ, J.W. SPRANGER, H.A. HARTMANN UND E.F. GILBERT: Pathology of chondrodysplasia punctata rhizomelic type.
Birth Defects, Orig. Art. Ser. 1974 10/12 (327-333).

582. VOGEL, W., J.W. SIEBERS, J. GUNKEL, B. HAAS, et al:
Uneinheitlicher Phänotyp bei Partialtrisomie 4 q-.
Humangenetik 28 (1975) 103-112.

583. VORMITTAG, W., E. KUNZE- MÜHL, M. WENINGER:
(Chromosomal instability in homo- and hetero-zygosity for microcephalia vera)
Humangenetik 1975 26/4 (307-314).

584. WALBAUM, R.: Small supernumerary meta-centric chromosome in the sister of a child with trisomy 21.
Ann. Pediat. 1971 47/6-7 (455-463).

585. WALBAUM, R., J.P. FARRIAUX, O. FOVET-POINGT, E. MAILLARD, G. FONTAINE:
Cornelia de Lange syndrome.
Rev. Pediat. 1969, 5/3 (169-192).

586. WALLS, W.L., D.H. ALTMAN, D.R. GAIR, R.E. LITT:
Roentgenological Findings in Congenital Rubella.
Clin. Pediat. (Phila) 4 : 704-8, Dec. 65.

587. WALSH, F.B., W. FLETCHER:
Clinical Neuroophthalmology
3. Edition. William&Wilkins Company.
Baltimore 1969, S. 891-892.

588. WALTER,H.: Maß und Formmerkmale von Kopf und Gesicht.
in Becker, P.E., Humangenetik, Ein kurzes Lehrbuch in 5 Bänden Bd. I/1 Stuttgart 1968.

589. WARKANY, J., B.B. MONROE, B.S. SUTHERLAND:
Intrauterine growth retardation.
Amer. J. Dis. Child., 102, 1961, S. 249-279.

590. WARREN, R.J., D.L. RIMOIN:
The G deletion syndromes.
Pediatrics 77(4) 1970 S. 658-663.

591. WEAVER, D.D., CH. P.S. WILLIAMS:
A syndrome of microcephaly, mental retardation, unusual facies, cleft palate, and weight deficiency.
Birth Defects 13 (3 B) 69-84, 1977.

592. WEBSTER, M.H., C.S. SMITH:
Congenital abnormalities and maternal Herpes Zoster.
Brit. Med. J. 2 (6096) 1193 5. Nov. 77.

593. WEINKOVE, C., P.H. WEBB, R. MC DONALD:
The Cat-Cry-Syndrome.
S. Afr. Med. J. 1969 43/8 (218-220).

594. WELEBER, R.G., F. HECHT, R. GIBLETTE:
Ring-G Chromosome, a New G-Deletion Syndrome?
Amer. J. Dis. Child. 1968, 115/4 489-493).

595. WENDT, G.G., U. THEILE:
Genetische Beratung für die Praxis.
Fischer Verlag Stuttgart 1975.

596. WERFING, K.W., J.O. LAMVIK:
Familial progressive poliodystrophy with cirrhosis of the liver.
Acta Paediat. Scand. 56 (1967). 295-300.

597. WESTROPP, C.K. AND C.R. BARBER:
Growth oft the skull in young children. Part. I. Standards of head circumference.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 19,52 (1956).

598. WHITE, R.A., C.M. PREUS, G.V. WATTERS, F.C. FRASER:
Familial occurrence of the Williams syndrome.
J. Pediatr. 91 (4) 614-6, Oct.77.

599. WIECZORKIEWICZ, M.A.:
Clinical Manifestations and Genetic Aspects of True Microcephaly.
Pol. Med. Sci. Hist. Bull. 15(4), 467-72/Juli 1975.

600. WILDERVANCK, L.S.:
A first-arch-syndrome variant?
Lancet 2 : 350, 10 Aug. 68.

601. WILLIAMS, J.P., N.M. SLIMACK, G.W. FOWLER:
Radiographic hippocampal calafications Neuroradiology 4 : 159-61, Okt. 72.

602. WISHAHY, A.O., M.A. RIFAAT, T.A. MORSY, B.A. EL-NAGGAR:
Toxoplasmosis in children with some neurological manifestations. J. trop. Med. Hyg. 75 : 255-6, Dec. 72.

603. WISSMÜLLER, H.F., G. KOCH:
Mikrozephalie.
Bibliographica genetica medica, Vol. 5. Verlag Palm und Enke, Erlangen 1975.

604. WITKOWSKI, R., O. PROKOP:
Genetik erblicher Syndrome und Mißbildungen. Wörterbuch für die Familienberatung.
Akademie-Verlag, Berlin 1974.

605. WOERDEMANN, M.J.:
Dystrophia bullosa hereditasia, typus maculatus.
Proc. XI. Int. Congr. Derm. Stockholm, 1957. Vol. III, 1960.

606. WOILLEZ, M., G. FONTAINE, R. WALBAUM, A. BLERVACQUE:
(Hallermann-Streiff-Francois-Syndrome).
Nosologic discussion on 2 cases.
Bull. Soc. Ophtal. France 1968 68/5-6. (594-596)

607. WOLF, U., R. PORSCH, H. BAITSCH, H. REINWEIN:
Deletion on Short Arms of a B-Chromosome without "Cri du Chat" Syndrome.
Lancet 1 : 769, 3. Apr. 65.

608. WOLF, U., H. REINWEIN, W. GOY, J. KLOSE:
Cri du Chat Syndrome mit Translokation $5/D_2$.
Humangenetik 1966, 2/1 (63-77).

609. WOLINTZ, A.H., J.E. GURLAND, E.J. LEVIN, W. VUKSEVICH, J.H. GOLDSTEIN:
Toxoplasmosis with microcephaly
Ann. Ophthalmol.
6 : 691-6, Jul. 74.

610. WOOD, J.W., K.G. JOHNSON, Y. OMORI:
In Utero Exposure to the Hiroshima Atomic Bomb. An Evaluation of Head Size and Mental Retardation: Twenty Years Later.
Pediatrics 39 : 385-92, Mar. 67.

611. WOODS, S.C., R. LAWSON, R.K. HADDAD, A. RABE, W.E. LAWSON:
Reversal of conditioned aversions in normal and micrencephalic rats.
J. Comp. Physiol. Psychol.
86 : 531-4, Mar. 74.

612. YU, J.S., et al:
Atypical Phenylketonuria in a Family with a Phenylketonuric Mother.
Pediatrics 46 : 707-11, Nov. 70.

613. YUNIS, J.J.: New chromosomal Syndromes. Academic Press New York, San-Francisco, London 1977.

614. YUNIS, J.J., O. SANCHEZ: A new syndrome resulting from partial trisomy for the distal third of the long arm of chromosome 10. J. Pediat. 1974 84/4 (567-570).

615. ZACKAI, E.H., W.R. BREG: Ring chromosome 7 with variable phenotypic expression. Cytogenet. (Basel) 12 : 40-48 (1973).

616. ZACKAI, E.H., W.S.SLY, W.H. MC ALISTER: Microcephaly, mild mental retardation, short stature, and skeletal anomalies in siblings. Am. J. Dis. Child. 124 : 111-5, Jul. 72.

617. ZAPPERT, J.: Über röntgenogene foetale Mikrocephalie. Arch. f. Kinderheilk. 80, 1927.

618. ZITER, F.A., P.F. BRAY, J.A. MADSEN, W.L. NYHAN: The Clinical Findings in a Patient with Nonketotic Hyperglycinemia. Pediatric Research 2 : 250-253 (1968).

619. ZUCKER, J.M., J.C. JOB, A. ROSSIER: Une Nouvelle Variété de Nanisme Intra-Utérin Dystrophique: le Syndrome de Smith, Lemli et Opitz. Ann. Pediat. (Paris) 14 : 2409-11, 2. Oct. 67.

Ganz besonders danke ich Herrn Prof. Dr. G.G. Wendt für die Themenstellung dieser Arbeit und seine Bereitschaft, auf mich einzugehen.
Ebenso herzlich danke ich Frau Dr. U. Hillig für ihre Einsatzbereitschaft und hilfreichen Ratschläge.
Frau Prof. Dr. U. Theile schulde ich ebenfalls herzlichen Dank.
Weiter habe ich zu danken: Herrn Prof. Pfeiffer, Lübeck, Herrn Prof. Leiber, Frankfurt, Frau Dr. Gerhard-Ratschow.
Mein besonderer Dank gilt auch
der Bibliothekarin der Medizinischen Hochschule Lübeck, Frau Heß, die mir beim Beschaffen der zahlreichen Literatur behilflich war und
Frau Anne Getto für ihre großartige Kooperation beim Schreiben der Arbeit.

L e b e n s l a u f

3o.11.1947	Geburt in Markt Berolzheim als 3. Kind des Photographenmeisters und Kaufmanns Karl Braun und Ehefrau Margarete Braun, geb. Sturm.
1954 - 1958	Besuch der Volksschule Markt Berolzheim
1958 - 1967	Besuch des math.-nat.-Gymnasiums in Gunzenhausen
1967	Studiumsbeginn Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Fächer: Englisch, Erdkunde.
1968	Beginn des Medizinstudiums
28.7.1969	Vorphysikum
1970	Weiterstudium an der Philipps-Universität in Marburg/ Lahn
29.9.1971	Physikum
1972	Heirat mit Jürgen Kollin
1973	Geburt von Tochter Jenny
1974	Weiterstudium an der Medizinischen Hochschule Lübeck
22.7.1975	Staatsexamen
1. Juli 1976 - 30. Juni 1977	Medizinalassistentenzeit im Ev. Krhs Alsterdorf Hamburg

1. Juli 1977	Approbation
1. Juli 1977 - 30. Juni 1978	Assistenzarzttätigkeit in der Inneren Abteilung des Ev. Krhs Alsterdorf
Ab 1. Juli 1978	Assistenzarzttätigkeit in der Anästhesie-Abteilung des A.K. Bergedorf, Hamburg

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

In Erlangen:

Adhami, Bauer, Brodersen, Fiebiger, Fießelmann, Fleischmann, Haustein, Hofmann, Keidel, Kersten, Kessler, Matthes, Merkle, Mollwo, Neiß, Plattig, Wegener.

In Marburg:

Amon, Barthelmeyer, Berendes, Bommer, Braasch, Buchholz, Busch, Castenholz, Daume, Deppe, Dimroth, Dittrich, Dölle, Dombrowski, Engelhardt, Exner, Friedrich, Ganz, Gerdes, Grundner, Graul, Haberich, Hamelmann, Hamm, Hardewig, Havemann, Hensel, Hess, Heuser, Hildebrandt, Hort, Jakob, Kaffarnik, Karlson, Klaus, Knauff, Koransky, Lange, Lehmann, Linneweh, Mannheim, Maroske, Martini, Neswetha, Petry, Pots, Reim, Remschmidt, Riecken, Rodeck, Schachtschabel, Schleyer, Schmid, Schneider, Schmitz-Moormann, Seidel, Siegert, Sodomann, Straub, Uhlarik, Wendt, Willenbockel.

In Lübeck:

Adlung, Commichau, Hansen, Haug, Kleinschmidt, Massenbach, Preuner, Remé.

Zeichenerläuterung

+	vorhanden
(+)	teilweise
?	fraglich
-	nicht vorhanden
Ø	keine Angabe
( )	möglich nicht auszuschließen
/	entfällt

Schwachsinn	1
Minderwuchs Zwergwuchs	2
Neurologische Ausfälle	3
Hauterscheinungen	4
Hypertelorismus Hypotelorismus	5
Extremitätenanomalien	6
Rumpf/ Skelett-Anomalien	7
Augenanomalien	8
Mikrognathie Prognathie	9
Schwerhörigkeit/ Taubheit	10
Herzfehler Urogenitalanomalien	11
Dermatoglyphen	12
Weitere typische Symptome	13

REPROGRAFIE-ZENTRUM

LÖBKE BEI DER UNI 44 62 17/44 71 72
2 Hamburg 13
Schlüterstraße 52-54
LÖBKE BEI DER BÖRSE 36 47 26
ALSTERDRUCK 041 41 66